

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

799

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Louis-Vincent MARTINEZ PRIETO

Né le 13 Février 1907, à Gacheta (Colombie)

Du Diagnostic Biologique de la Grossesse

Par les méthodes spécifiques

Sa technique, ses applications pratiques

Président de Thèse : M. BRINDEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

1007

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Louis-Vincent MARTINEZ PRIETO

Né le 13 Février 1907, à Gacheta (Colombie)

Du Diagnostic Biologique de la Grossesse

Par les méthodes spécifiques

Sa technique, ses applications pratiques

Président de Thèse : M. BRINDEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

Le Doyen..... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....

Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryncologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte

Professeurs sans chaire.....

ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 CHEVASSU.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 MAURICE VILLARET.
 BEZANÇON.
 CARNOT.
 CLERC.
 MARCEL LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNÉO.
 GOSSET.
 GRÉGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 PROUST.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 PIERRE DUVAL.
 SERGENT.
 N...
 MATHIEU.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

R. UNIV.
 BIBLIOTHEEK
 LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Urologie.....	FEY.
Parasitologie.....	GALLIARD.
Bactériologie.....	
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie.....	GAYET.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène.....	JOANNON.
	LABBÉ HENRI.
Obstétrique.....	LACOMME.
Obstétrique.....	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Physiologie.....	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIE.
Pathologie chirurgicale.....	SENEQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique.....	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGRAVE.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAIRE.
Physique.....	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ABRAMI.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DONZELOT.
DUVOIR.
HARVIER.
LIAN.
PASTEUR-VALLERY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médicale

MM.
BASSET.
BROCO.
CADENAT.
GATELLIER.
HEITZ-BOYER.
MOCQUOT.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

MM.
GUENIOT.
LE LORIER.
LEVY-SOLAL.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE,

Bien tendre souvenir et témoignage d'amour et de gratitude.

A MON PERE,

Hommage reconnaissant d'affection filiale.

A Mlle R. ANUSIEWICZ,

Témoignage d'une profonde affection.

A MES AMIS DE MONTPELLIER
ET DE PARIS,

*Qu'ils trouvent ici une preuve
de ma sincère amitié.*

A NOTRE MAITRE,

M. le DOCTEUR CATHALA

Chevalier de la Légion d'Honneur
Accoucheur à la Maternité de
Saint Louis

et

à M. le DOCTEUR SEYDEL

Chef de laboratoire à la
Maternité de Saint Louis

*Hommage reconnaissant en
souvenir de leur bienveillante
sollicitude et de leur précieux
enseignement.*

A MON PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur BRINDEAU

Professeur de Clinique
d'accouchement

Accoucheur à la clinique Tarnier
Officier de la Légion d'Honneur.

*A qui nous remercions l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de
présider cette thèse.*

A MON JURY DE THESE,

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER,

particulièrement aux professeurs

FORGUE et MASSABIAU

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE PARIS,

spécialement à MM.

LENORMANT, professeur de clinique chirurgicale à la Faculté.

LEGUEU, professeur de clinique urologique.

CADENAT, professeur agrégé chirurgien des Hôpitaux.

LEVEUF, professeur agrégé chirurgien des Hôpitaux.

AUBERTIN, professeur agrégé médecin de la Pitié.

P. VALLERY-RADOT, professeur agrégé médecin à l'Hôpital Bichat.

INTRODUCTION

Le problème du diagnostic biologique de la grossesse est aujourd'hui nettement résolu. Le praticien peut et doit, dès maintenant, pouvoir non seulement diagnostiquer une grossesse au début, mais aussi la différencier des affections avec lesquelles elle est souvent confondue et que la clinique seule est parfois impuissante à déterminer avec exactitude. Il est absolument nécessaire que le praticien sache employer certains moyens de laboratoire assez faciles à réaliser, moyens qui lui seront une aide précieuse dans les cas urgents ou très difficiles. Car s'il est généralement facile de diagnostiquer une grossesse, lorsque les signes d'origine fœtal ont fait leur apparition, par contre, dans les premières semaines de la gestation, il n'est guère possible, par la simple investigation clinique, d'aboutir à une certitude. Or, il est nécessaire, dans certains cas, de pouvoir poser ce diagnostic dès le début. La solution d'un tel problème a exercé depuis longtemps la sagacité des chercheurs. Il semble qu'ils soient entrés dans la bonne voie en cherchant à mettre en évidence les modifications hormonales du milieu intérieur maternel.

C'est qu'en effet, comme le fait remarquer Suzor, la femme non gravide est un être en état d'équilibre bien déterminé. Il existe, dans les relations fonctionnelles des glandes endocrines, un état synergique d'où dépend le jeu normal des phénomènes vitaux, lequel est particulièrement net, quand on considère le caractère cyclique, régulier des phénomènes sexuels. Mais qu'une grossesse vienne à s'établir chez la femme, l'équilibre biologique antérieur se trouve détruit. Un nouvel équilibre devient donc nécessaire pendant tout le temps de la gravidité; certaines glandes endocrines entrent dans une activité particulière, le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses, des phosphates, etc., est modifié, le sang présente aussi des modifications (sédimentation globulaire accélérée), son chimisme prend d'autres caractères (cholesterinémie, etc.). Les modifications biologiques survenant pendant la grossesse sont donc nombreuses; si à cela nous ajoutons que l'œuf, une fois vidé, va se comporter comme un parasite, dont les villosités vont puiser dans le sang maternel les éléments indispensables à son développement, cet état d'agression permanente va être à l'origine de modifications biologiques, et, à priori, entraînera des réactions de défense du milieu intérieur.

En présence de ces faits, le problème s'est trouvé posé : Parmi toutes ces modifications, en est-il une qui soit *spécifique*, c'est-à-dire qui ne se produise jamais en dehors de la grossesse ; *constante*, c'est-à-dire se produisant toujours en cas de grossesse; *facile*

à mettre en évidence, et cela dès le début de la gestation ?

Les méthodes proposées jusqu'à ce jour peuvent se diviser en deux groupes :

I) *Méthodes dites non spécifiques* : comprenant :
a) les méthodes biochimiques et chimiques; b) les méthodes basées sur les réactions de défense de l'organisme maternel à l'égard du produit de conception; c) les méthodes basées sur certaines modifications sanguines chez la femme enceinte.

Toutes ces méthodes n'ont aucun intérêt pratique, étant donné l'inconstance de leurs résultats, aussi les laisserons-nous de côté, nous occupant seulement du deuxième groupe :

II) *Méthodes spécifiques*, basées sur les propriétés hormonales de la femme enceinte, issues des travaux d'Aschheim et Zondeck en Allemagne, Brouha en Belgique, Hinglais et Simonnet en France, Smith aux Etats-Unis.

Nous ne saurions terminer ce préambule sans témoigner toute notre reconnaissance à notre maître, M. le Docteur Cathala qui, après nous avoir aimablement accueilli comme stagiaire dans son service de l'Hôpital St Louis, a bien voulu nous guider dans ce travail, et dont l'enseignement, si clair et si précis, formera un des éléments de base de notre pratique future.

Une grande partie de notre reconnaissance va à M. le Docteur S. Seydel, qui nous a toujours réservé

un accueil chevaleresque et a été pour nous un guide parfait dans les expériences entreprises pour ce travail, nous faisant bénéficier de sa grande habileté de technique et d'interprétation.

CHAPITRE PREMIER

HORMONES GENITALES ET GROSSESSE

Avant d'étudier les principaux procédés de diagnostic biologique de l'état gravide, nous croyons utile de rappeler brièvement, parmi les plus importants, quelques uns des travaux de physiologie qui leur servent de base :

Depuis l'apparition de l'endocrinologie, de nombreux auteurs ont cherché à préciser les rapports existant entre les différentes glandes à sécrétion interne et l'activité génitale.

Il est à présent bien établi que la gestation amène une augmentation importante de certaines sécrétions endocriniennes : folliculine, lutéine, hormone anté-hypophysaire (ou prétendue telle, nous verrons dans le chapitre suivant ce qu'il faut penser de son origine).

Il paraît *à priori* possible, en les caractérisant d'une façon précise dans les humeurs de la femme enceinte de décélérer, précocement et sûrement, l'état gravide dont elles sont les témoins fidèles. Etudions-les de plus près.

La *folliculine* qui, chez la femme non gravide, est sécrétée par les follicules de de Graaf, augmente faiblement d'abord, puis de plus en plus, à mesure qu'évolue la grossesse, bien que la fonction folliculaire cesse dès le début de la gestation. Il semble bien, d'après les travaux les plus récents, que la folliculine de la femme enceinte soit sécrétée surtout par le corps jaune et le placenta (Collip). Quoiqu'il en soit, le taux de la folliculine contenue dans les urines, s'élève, dans le cas qui nous occupe, et à un taux tel que son injection sous la peau des rongeurs femelles amène des modifications profondes et très visibles dans le fonctionnement de leur appareil génital.

Injectée à la femelle impubère la folliculine provoque en quelques jours les phénomènes de la puberté : le vagin fermé s'entr'ouvre, une sécrétion s'enécoule, qui contient des cellules kératinisées caractérisant l'œstrus. L'utérus est très augmenté de volume. l'état des ovaires n'est pas modifié. Chez la femelle castrée (pubère ou non), qui constitue, on le comprend, un réactif plus sûr, tout risque d'action de la propre folliculine de l'animal étant supprimé avec certitude, on observe des phénomènes identiques sur l'utérus et le vagin.

Malheureusement, l'hypersécrétion de la folliculine est faible au début de la grossesse. Son action sur l'animal peut être nulle ou douteuse, elle n'est d'ordinaire réellement franche (sans que la concentration de l'urine soit nécessaire), qu'à partir du 3^e ou 4^e mois.

De plus, cette hypersécrétion n'est pas spécifique. L'augmentation de la folliculine est un phénomène courant en dehors de la gravidité : dans les jours qui précèdent les règles et ceux où elles doivent se produire, alors même que quelque cause anormale vient à les empêcher; dans certaines aménorrhées pathologiques qu'elle semble provoquer; au début de la ménopause. Ajoutons cependant que, dans ces cas, malgré l'augmentation de la folliculine, il est souvent nécessaire de concentrer l'urine qui la contient, pour la décélér par la réaction de la souris.

Pour ces raisons, la recherche de la folliculine n'est pas de nature à servir de fondement à une réaction fidèle permettant le diagnostic de la grossesse. Voyons ce qu'il en est des autres hormones.

La *lutéine* est sécrétée par le corps jaune, dès les premiers jours de la grossesse ; elle s'élimine alors par l'urine, fait qui ne se produit jamais chez la femme en dehors de cette circonstance, sauf dans quelques cas extrêmement rares de tumeurs hypophysaires ou placentaires.

La lutéine injectée à un animal pubère dont les cycles ont été jusque là régulièrement suivis et étudiés, provoque un allongement de la période de repos qui précède le rut; donc action antagoniste de l'hormone folliculaire. Elle provoque, de plus, le relâchement très marqué de l'articulation de la symphyse pubienne, très facile à constater chez le cobaye femelle adulte et vierge, par simple palpation. C'est une réaction biologique très sûre, très spécifique de

l'hormone (Brouha), mais elle nécessite un cobaye dont on ait noté le cycle œstral et qui soit à un moment bien défini de ce cycle. En outre, sa réalisation nécessite une colonie de cobayes femelles ayant été séparées du mâle avant la puberté. Ces conditions difficiles à remplir, la défectuosité des procédés proposés, la facilité d'étude de la troisième hormone, ont fait abandonner cette réaction.

L'hormone antéhypophysaire joue un rôle considérable, en déterminant le fonctionnement de l'ovaire, qui cesse complètement lorsqu'elle fait défaut. Elle se trouve dans le sang et dans l'urine de toutes les femmes normalement réglées, mais en concentration trop faible pour pouvoir être décélée par les moyens habituels.

Les travaux concernant le rôle de l'hypophyse dans la fonction de reproduction chez la femelle sont extrêmement nombreux. Nous allons retracer, en quelques mots, l'évolution de nos connaissances sur cette question toute d'actualité.

C'est 1886 que V. Horsley réussit la première hypophysectomie sur le chien. Plus tard, Gemelli d'une part, Paulesco de l'autre (1908), conclurent de leurs expériences le premier, que l'hypophyse n'a qu'une importance secondaire, le second, qu'elle est indispensable à la vie.

A la suite de Paulesco, Cushing et son école, Housay, Bell, Dott, d'autres encore, pensent que la survie est impossible en l'absence de cette glande.

Par contre, les résultats de Horsley et de Gemelli

ont été confirmés par Handelsmann, Aschner, Sweet et Allen, Benedict et Homans, Camus et Roussy, Brown, et, plus récemment encore, par les recherches de P. E. Smith, de Dandy et Reichert. Ces auteurs ont réussi à maintenir leurs animaux en vie, après hypophysectomie totale, vérifiée microscopiquement au moment de l'autopsie.

Il est généralement admis que l'ablation totale de la glande provoque l'inhibition de la croissance chez le jeune animal avec persistance des caractères infantiles. Ces résultats sont dus à la disparition totale du lobe antérieur, car l'enlèvement du lobe postérieur seul, ne détermine que des troubles minimes, et l'ablation partielle (jusqu'aux $2/3$ du volume environ), du lobe antérieur ne suffit pas à provoquer l'arrêt de croissance.

Mais ce n'est qu'en 1914 que la question si complexe du rôle de l'hypophyse en général et des ses divers lobes en particulier, reçoit quelque éclaircissement avec les travaux de P. E. Smith et ses collaborateurs.

Tout d'abord, l'antéhypophysectomie, quoique très difficile à réaliser chez les petits rongeurs, montre : 1° Qu'elle est compatible avec la vie; 2° Que certaines modifications constantes résultent (arrêt de croissance, aspect sénil précoce, nanisme hypophysaire).

Inversement, l'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse à des animaux normaux détermine un gigantisme chez le rat (Evans), et l'acromégalie chez le chien.

Il y a donc, dans l'antéhypophyse « une hormone stimulante de croissance ».

Du point de vue génital, l'antéhypophysectomie, chez la femelle impubère, produit l'arrêt de développement des organes génitaux, qui demeurent infantiles, et la non-apparition du cycle œstral.

Chez la femelle pubère, le cycle œstral est supprimé.

Chez la femelle pleine, l'absence d'antéhypophyse est incompatible avec la gestation, et l'avortement se produit.

Chez le mâle impubère, on observe comme chez la femelle, un infantilisme des organes génitaux par manque de développement.

Chez le mâle pubère, il y a perte des caractères sexuels, atrophie des organes génitaux et disparition de l'instinct sexuel.

Faisons maintenant l'expérience contraire. Injectons à ces animaux antéhypophysectomisés des extraits ou appliquons-leur la méthode de transplants (qui consiste à insérer chaque jour dans les muscles un fragment de la glande). On obtient, sinon la disparition totale, du moins une grande atténuation des troubles dus à l'ablation.

Chez les animaux castrés, l'injection d'extraits ou la transplantation reste sans effet, alors que l'injection d'hormone ovarienne fait apparaître l'œstrus chez les animaux privés d'ovaires.

On en déduit que l'hormone antéhypophysaire agit indirectement par l'intermédiaire de l'ovaire ou du

testicule, et l'on admet en général que le lobe antérieur de l'hypophyse excite l'ovaire qui, à son tour, sécrète l'hormone ovarienne.

Or, Zondeck et Aschheim, ayant reproduit les faits précités sur la souris femelle impubère, non pas par transplantation ni par injection d'extrait, mais par injection d'urine de femme enceinte, en ont conclu que la femme enceinte présente dans son urine l'hormone antéhypophysaire, et ils expliquent ce phénomène en disant que l'hormone est déversée en abondance dans le sang et son excès éliminé dans l'urine. En fait, si les recherches ont confirmé ce que l'intuition des expérimentateurs leur avait fait prévoir, il est possible que les hypothèses sur lesquelles ils s'étaient basés soient inexactes. Nous verrons comment certains travaux récents tendent à établir que l'hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse durant la gestation, ne correspond pas comme on l'avait cru, à une augmentation, mais à une diminution de son activité fonctionnelle (Philipp). D'après une autre théorie, l'hormone dite hypophysaire serait sécrétée pendant la grossesse moins par l'antéhypophyse que par le placenta et par d'autres organes ignorés (Collip). Nous avons cru cependant devoir conserver à cette hormone la dénomination classique d'hormone hypophysaire bien que la légitimité puisse en être contestée.

Les expériences de Zondeck et Aschheim ont démontré que l'hormone antéhypophysaire est composée de deux constituants chimiquement très proches mais

doués d'activités différentes. Il les a appelés Prolan A et Prolan B. Les action respectives de ces deux sécrétions sur la souris sont les suivantes :

Chez la femelle impubère, le prolan A (ou hormone de maturation folliculaire), agit sur les ovaires. Ils deviennent gros, turgescents, et présentent à leur surface de nombreux follicules mûrs, mais sans trace de corps jaune. Ce prolan A détermine, en déclanchant la sécrétion des follicules de de Graaf ou folliculine, une puberté précoce : forte augmentation de volume de l'utérus, le vagin s'ouvre et sécrète un exsudat qui contient des cellules kératinisées (rut, œstrus).

L'action du prolan B (ou hormone de luteinisation) se borne à provoquer l'apparition sur l'ovaire, et dans son intérieur, de nombreux corps jaunes atresiques.

Chez le mâle pubère ou non, on ne connaît rien du prolan A. C'est dire que son action n'est pas apparente; par contre, le prolan B, détermine un accroissement considérable des vesicules séminales.

Passons maintenant à l'étude des hormones placentaires.

Les implantations du tissu placentaire ont été étudiées particulièrement par Zondeck et Aschheim, Philipp, Brindeau, Brouha, Simonnet.

Les résultats de ces expériences varient suivant l'âge du placenta implanté. Un placenta jeune implanté à la souris castrée détermine l'œstrus : il est donc certain que ce placenta contient de la folliculine. Implanté à un animal non castré, il détermine des

modifications ovariennes caractérisant les hormones hypophysaires. Le placenta contient donc du prolan A et B. Enfin, il ne contient pas de lutéine, puisque son implantation chez une lapine castrée, après coït, ne détermine pas la transformation prégravidique de l'endomètre.

Un placenta de femme à terme produit des réactions un peu différentes. La quantité de folliculine est beaucoup plus grande. il suffit d'un fragment minuscule pour déclancher l'œstrus; par contre, la quantité de prolan B est presque nulle, alors que le prolan A n'a pas varié. Il n'y a toujours pas de lutéine.

Les extraits placentaires ont été étudiés par Collip qui a isolé trois substances : 1) une substance étherosoluble qui détermine l'œstrus chez la souris castrée, c'est la folliculine, qui existe en grande quantité dans le placenta à terme. 2) une substance peu soluble dans l'alcool dont l'action est analogue au prolan A, c'est-à-dire qui détermine l'œstrus chez la souris impubère. Elle diffère du prolan A en ce qu'elle est plus stable, résiste aux sucs digestifs et agit aussi bien par voie digestive que par voie sous-cutanée. Elle n'a aucune action sur l'ovaire d'un animal adulte ou gravide. Il semble donc bien qu'il s'agisse d'une hormone gravidique spéciale, sécrétée par le placenta que Collip a nommé *émminine*.

Le placenta contient donc au moins quatre hormones : a) folliculine en quantité progressivement croissante, b) prolan B, en quantité progressivement

décroissante, *c*) prolan A, surtout au début de la grossesse, *d*) Emménine, hormone très analogue au prolan A et qui le remplace peut-être dans la seconde partie de la grossesse.

CHAPITRE II

DE L'ORIGINE DE L'HORMONE ET DE SON APPARITION DANS LES HUMEURS DE LA FEMME ENCEINTE

D'après ce que nous avons exposé jusqu'ici il est facile de se rendre compte qu'il n'y a que deux hypothèses à envisager, quant à l'origine du principe actif, à savoir : origine placentaire ou origine hypophysaire.

Quelques auteurs, avec Zondek et Aschheim, soutiennent l'origine hypophysaire. A l'appui de leur théorie ils apportent : 1) la similitude d'action des extraits hypophysaires et des urines de femme enceinte; 2) l'hypertrophie et l'hypervascularisation de la glande pendant la gestation ainsi que l'apparition de nombreuses cellules éosinophiles auxquelles on a donné le nom de cellules gravidiques.

D'autres auteurs, les plus nombreux peut-être, soutiennent l'origine placentaire.

Ainsi Engle fait remarquer que la transplantation du lobe antérieur déhypopysé détermine la crois-

sance folliculaire et l'ovulation, alors que l'injection d'urine de femme enceinte, si elle provoque aussi la croissance folliculaire, ne provoque pas l'ovulation, mais la formation de corps jaunes atrésiques renfermant l'ovule.

Bacon, Philipp et Fels ont montré que la teneur en hormone dans l'hypophyse pendant la grossesse est nulle, fait prouvé par l'implantation chez la souris impubère du lobe antérieur d'hypophyse de femme morte pendant la grossesse.

D'un autre côté, il paraît assez singulier que l'on ne retrouve cette hormone que dans l'urine de la femme, chez certains singes femelles, chez la jument, tandis qu'elle n'existe pas chez la truie; et pourtant tous les mammifères ont une hypophyse.

Enfin, Marc-Klein et Max Aron, ont mis en évidence dans l'extrait hypophysaire une hormone excito-sécrétoire de la thyroïde, qui serait spécifique des extraits anté-hypophysaires; on ne retrouve pas cette hormone dans l'urine au cours de la gestation, fait qui, d'après ces auteurs a une grande importance, car si l'hypophyse était en cause, disent-ils, la sécrétion de toutes ses hormones serait accrue. Disons en passant, que cet argument ne nous paraît pas péremptoire.

Ces deux auteurs nient aussi l'existence du prolan A et B de Zondek et Aschheim, et ils expliquent les réactions ovariennes différentes, par la quantité d'hormone injectée; ainsi la maturation des follicules serait due à une dose faible, et par l'injection d'une

dose plus forte, on obtiendrait la formation des corps jaunes.

D'autre part, Brindeau, Hinglais et Simonnet ont signalé également l'impuissance des extraits anté-hypophysaires à déclencher l'activité ovarienne chez les lapines complètement impubères.

L'hormone existe en abondance dans le placenta : les extraits placentaires excitent la fonction ovarienne. En cas de môle ou de chorioépithéliome, l'hypophyse se comporte histologiquement et biologiquement comme dans une grossesse normale, et à l'abondance du tissu chorial correspond une augmentation proportionnelle de la quantité d'hormone dans l'urine.

L'hormone apparaît même chez l'homme atteint de chorioépithéliome du testicule, comme le prouve deux observations de Chevassu.

De plus, on a décélé ce principe dans la déciduale, l'amnios, le liquide amniotique et dans l'urine du nouveau-né, pendant les premières heures qui suivent la naissance.

Il est évident que ces constatations sont d'un grand poids en faveur de l'origine placentaire, sans pour cela controuver toute participation hypophysaire, soit que le placenta tienne en réserve l'hormone sécrétée par l'anté-hypophyse, soit qu'il produise lui-même une hormone qui à son tour déclancherait la sécrétion hypophysaire.

La question, comme nous le voyons, est très compliquée, et, à l'heure actuelle, difficile à trancher. De

patientes recherches sont encore nécessaires pour faire le départ entre les théories. Nous nous contenterons ici d'exposer les faits tels qu'ils résultent des travaux récents.

Quant au moment de l'apparition de l'hormone dans les humeurs, il résulte des rapports faits à l'Académie de Médecine par M. Brindeau, H. et M. Hinglais, que l'hormone décelable dans les humeurs se trouve sous la dépendance de deux facteurs : le moment de l'implantation ovulaire d'une part, le degré de vitalité des éléments plasmodiaux d'autre part.

Ces auteurs tirent leurs conclusions des expériences faites sur des femmes normales et habituellement bien réglées :

Dans les cas de grossesse normale, l'hormone apparaît dans les urines (en quantité décelable par les méthodes ordinaires), entre le premier et le sixième jour après l'arrêt des règles. Dans tous les cas, même ceux où l'apparition de l'hormone fût la plus tardive, elle était devenue très abondante dès le 10^e jour après l'arrêt des règles et non loin du taux normal atteint pendant la grossesse.

Ils rapportent deux cas de grossesse ectopique où le diagnostic fut particulièrement précoce. L'hormone était présente dès le premier jour après l'arrêt des règles dans un cas, et bien plus tôt encore, au 14^e jour du cycle normal dans l'autre cas. Or chez la femme normale régulièrement réglée, l'ovulation se produit entre le 10^e et le 14^e jour du cycle, la fécondation de l'ovule, si elle a lieu, suit de très peu l'ovu-

lation, et l'implantation se produit après une migration de 10 à 12 jours, tout à la fin du cycle et très peu de temps, par conséquent, avant la date des règles suivantes :

Dans ces deux cas de grossesse ectopique, il s'agit précisément de deux grossesses déjà rompues. La très grande précocité de la sécrétion hormonale paraît donc bien ici en rapport avec une précocité très anormale de l'implantation et avec une activité physiologique toute particulière du plasmode qui présentait il est vrai, des caractères molaires à l'examen histologique.

Nous voyons donc combien précoce est l'apparition du principe actif dans les humeurs de la femme enceinte, précocité qui donne une très grande valeur aux méthodes hormonales en vue du diagnostic précoce d'une grossesse.

Les quelques développements qui précèdent nous ont paru nécessaires à la bonne intelligence des différentes méthodes de diagnostic, basées sur la détection de l'hormone spécifique. Nous étudierons celles-ci en détail dans les chapitres suivants et nous dirons ce que nous pensons de chacune d'elles en nous plaçant à un point de vue strictement pratique.

CHAPITRE III

METHODE ASCHHEIM-ZONDEK

C'est en 1928 qu'Aschheim et Zondek, à la suite de leurs recherches sur la physiologie de l'hypophyse, ont décrit un procédé de diagnostic hormonal de la grossesse.

Nous nous sommes déjà longuement étendu sur le principe de cette méthode, laquelle ainsi d'ailleurs que celles qui vont suivre, est basée sur la présence dans les humeurs et spécialement dans l'urine de la femme gravide d'une substance dont l'origine n'est pas entièrement élucidée (hypophyse ou placenta), substance qui injectée aux animaux produit les mêmes phénomènes que l'injection d'extrait d'anté-hypophyse. Nous allons maintenant entrer dans la pratique de cette réaction.

Trois éléments sont indispensables :

- 1) Des souris;
- 2) De l'urine de femme enceinte;
- 3) Un laboratoire capable de procéder à des examens histologiques, car, comme nous le verrons, dans

certain cas l'examen microscopique des ovaires est indispensable, si on veut être certain du sens de la réaction et donner une réponse exacte.

DES SOURIS : Il faut des souris femelles impubères âgées de trois semaines environ et dont le poids oscille autour de 6 à 8 grammes. Ici, une première difficulté : étant donné l'âge et le poids des souris, il est parfois délicat de déterminer leur sexe, pour une personne peu habituée à manier ces petits rongeurs.

L'URINE doit être recueillie le matin à jeun et par sondage, filtrée et légèrement acidifiée si nécessaire.

Zondek rend l'urine moins toxique par la technique suivante : l'urine légèrement acidifiée est introduite dans une ampoule à décantation avec le tiers de son volume d'éther. On agite et on laisse au repos. L'éther est décanté; ce lavage est répété trois fois en tout, puis on filtre sur bougie Chamberland L3. La petite quantité d'éther qui reste dissoute dans l'urine n'incommode pas les souriceaux, on peut d'ailleurs l'éliminer à froid sous le vide.

Pratique de l'injection. — Elle se fait par voie sous-cutanée dans la région inguinale; certains expérimentateurs font 0 gr. 3 trois fois par jour pendant trois jours. D'autres 0,2 à 0,4 cc. matin et soir pendant trois jours. D'une façon générale on fait 3 cc. en 10 injections réparties en trois jours. On sacrifie les animaux le matin du 5^e jour.

Nous avons suivi la technique que voici : prendre 6 ou 7 souris femelles dans les conditions susdites.

Un bon moyen de contention et facile à réaliser, consiste à introduire la souris dans un tube de verre ouvert de deux côtés pour la respiration de l'animal et la faire immobiliser ainsi, sans danger de morsure, par un aide.

Le premier animal reçoit 6 injections de 0,2 cc.

Le deuxième — — 6 — de 0,25 cc.

Le troisième — — 6 — de 0,3 cc.

Le quatrième — — 6 — de 0,3 cc.

Le cinquième — — 6 — de 0,4 cc.

Sixième et septième animaux servent de témoins.

Les deux premières injections ont lieu le premier jour (matin et soir) :

Les trois suivantes le deuxième jour;

La dernière le matin du troisième jour.

Les animaux sont sacrifiés le matin du 5^e jour.

Si l'on veut une réponse plus rapide, on peut sacrifier quelques animaux après le troisième jour et déjà au bout de ce temps et avec un peu de pratique on obtient des résultats suffisamment précis.

LECTURE DE LA RÉACTION. — Cinq éventualités peuvent se présenter :

I) Dans certains cas, on observe l'ouverture vaginale et l'apparition de cellules kératinisées, souvent le 4^e jour. L'examen du tractus génital montre un développement ovarien plus ou moins marqué : l'organe est hyperhémie et contient des follicules hémorragiques aisément décelables à l'examen macroscopique.

pique. Le restant du tractus génital présente les modifications caractéristiques de l'œstrus.

II) L'ovaire présente des follicules hémorragiques, des follicules en voie de lutéinisation, ou des corps jaunes atrétiques. L'utérus de volume normal, la sécrétion vaginale se compose de leucocytes et de cellules épithéliales.

III) L'ovaire ne peut renfermer ni corps jaunes, ni follicules hémorragiques, mais un nombre assez élevé de follicules en voie de maturation et des follicules mûrs. A ce stade, l'utérus est distendu et la sécrétion vaginale est constituée des cellules épithéliales avec parfois des cellules kératinisées

IV) On peut n'observer qu'un développement plus ou moins marqué de l'utérus avec réaction œstrale plus ou moins nette du liquide vaginal. Dans ce cas l'ovaire reste petit et ne présente ni follicules en voie de maturation, ni follicules hémorragiques, ni corps jaunes.

V) Enfin, dans d'autres cas le tractus génital a conservé ses caractères infantiles.

INTERPRÉTATION : En ce qui concerne les réponses du premier et deuxième type, tout le monde est d'accord, et la réaction est dite positive.

Pour la réponse du troisième type, le diagnostic positif doit être réservé. Faisons cependant remarquer qu'à l'heure actuelle on ne connaît aucun facteur autre que l'hormone dite anté-hypophysaire qui

soit capable de déclancher chez la femelle impubère la maturation des follicules.

Pour la réponse du quatrième type, les modifications qui la caractérisent peuvent être obtenues par l'injection de folliculine. Elles ne sont pas suffisantes pour affirmer le diagnostic de l'état gravidique, puisque au cours de certaines amenorrhées la folliculine peut être décelée dans le sang et les urines.

Il va de soi que la réponse du 5^e type exclut complètement le diagnostic de grossesse.

DIFFICULTÉS : Une première difficulté d'ordre matériel se présente quand on veut appliquer couramment à la clinique cette méthode : Il ne faut employer que des animaux âgés de trois semaines et pesant environ 8 grammes. Plus jeunes ou moins lourds ils supportent mal les injections. Plus âgés ou plus lourds les animaux peuvent être déjà pubères ou sur le point de le devenir, dans le premier cas l'ovaire a déjà fonctionné et contient des corps jaunes, dans le second cas, la première ovulation peut se produire au cours de l'expérience. L'une ou l'autre de ces éventualités fausse évidemment les résultats, et, partant, le diagnostic.

Il est indispensable de posséder un élevage très nombreux de souris étant donné que, la grande variabilité réactionnelle de l'ovaire de la souris et parfois la toxicité de l'urine, obligent l'expérimentateur à employer au moins 5 ou 6 animaux par essai.

Si, pour des raisons de commodité ou de rapidité,

on se contente de l'interprétation macroscopique, le pourcentage de diagnostics certains s'abaisse, parce que seules peuvent être considérées comme réponses définitives celles où l'on constate, à l'œil nu, la présence de follicules hémorragiques, et dans un nombre important de cas, la réaction se manifeste uniquement par une luteinisation plus ou moins marquée de certains follicules. On est forcé alors de recourir à l'examen de coupes sériees des ovaires pour déceler chez les animaux traités des phénomènes de lutéinisation qui, dans ces cas, restent caractéristiques de la réaction.

La nécessité de cet examen microscopique complique fréquemment les recherches dans la pratique et introduit un facteur d'interprétation personnelle qui peut laisser place au doute.

RÉSULTATS. — Pour A et Z la réaction avec examen histologique a donné des résultats exacts dans 98 % de cas, ce qui est vraiment très satisfaisant.

La majorité des auteurs qui en France, en Belgique, en Italie, en Amérique se sont occupés de la question, rapportent des statistiques du même ordre c'est-à-dire 96 à 98 %.

Quant à l'examen « macroscopique » seul, Brouha-Hinglais-Simonnet, rapportent la statistique suivante portant sur 220 réactions :

Cas où la grossesse était certaine : 114 essais ; 77 réponses positives, soit 51,5 % de résultats exacts.

Cas où il y avait certainement absence de grossesse. 37 essais ; 31 réponses négatives, soit 85 % de bons résultats.

Cas où le diagnostic de grossesse était douteux ou impossible, 39 essais; 30 réponses en accord avec la clinique, soit 77 % de résultats exacts.

Au total 60 % de résultats exacts par le seul examen macroscopique, mais il ne faut pas oublier que celui-ci ne saurait être considéré comme représentant intégralement la méthode d'Aschheim Zondek.

La réaction apparaît très précocement, elle a été trouvée positive après la première menstruation manquante, c'est-à-dire dans le courant du premier mois de la grossesse.

La méthode s'est montrée donc d'une constance exemplaire et dans le peu de cas où nous l'avons employée elle nous a donné entière satisfaction. Malgré tout, Aschheim, Zondek, Roth Wernbter, ont rapporté des cas de réaction négative à la fin de la gestation. Il faudra donc à cette période tenir compte de ces faits et savoir qu'une réponse négative à la fin de la grossesse n'implique pas obligatoirement la mort du fœtus.

Est-elle vraiment spécifique ? Oui, si on ne tient compte que des réponses des types I et II car, comme nous l'avons vu, la réponse du type III doit être réservée, mais il faut savoir que sa négativité est d'une grande valeur.

Le point faible de cette méthode est sa difficulté de réalisation. En effet, si pour un biologiste possédant un laboratoire bien outillé la mise en pratique est relativement facile, il n'en est plus de même pour le clinicien, du moins en ce qui concerne les réponses qui demandent l'examen de coupes histologiques, et nous avons vu que le pourcentage indiqué plus haut se trouve réduit presque de 40 % si on ne tient compte que de la lecture macroscopique. Il faut en outre disposer d'un élevage considérable de souris étant donné l'étroitesse de la zone d'utilisation de cet animal.

En somme, si le test est précoce, assez constant et spécifique, sa réalisation est des plus délicates pour quiconque n'est pas rompu aux techniques compliquées d'un laboratoire de biologie.

CHAPITRE IV

METHODE BROUHA-HINGLAIS-SIMONNET

Le principe de cette méthode fut découvert par Fels, mais c'est Brouha-Hinglais et Simonnet qui, en 1930, en ont réglé la technique.

La réaction emploie non plus la souris femelle impubère, comme dans la méthode A-Z, mais la souris mâle impubère, voire pubère.

Nous avons parlé plus haut de l'action des hormones de grossesse sur le tractus génital mâle.

Dans cette méthode la réaction est lisible sur les vésicules séminales. Lorsque le testicule réagit, il le fait par une hypertrophie du tissu interstitiel sans action sur la ligné spermatique; les vésicules s'hypertrophient et leur sécrétion augmente.

Deux éléments sont indispensables :

- 1) Des souriceaux mâles;
- 2) De l'urine de femme enceinte.

LES SOURICEAUX. — Ils doivent être impubères (quoique cela ne soit pas de rigueur). Ils doivent être âgés de 3 ou 4 semaines et peser 7 à 12 grammes.

LES URINES. — Elles sont recueillies le matin et par sondage, ce qui est préférable, ou tout au moins après avoir fait une toilette vulvaire soignée.

Si l'urine est toxique, B. H. S. la rendent moins toxique soit par la méthode de Zondek (épuisement à l'éther) ou d'une façon bien plus simple en diluant l'urine avec le tiers ou la moitié de son volume de sérum physiologique et en filtrant sur bougie L3. Il s'agit en effet, le plus souvent, d'urines très concentrées et la réaction ne perd rien de sa netteté dans ces conditions. B. H. S. opèrent de la façon suivante : Ils soumettent des souriceaux impubères âgés de trois à quatre semaines, pesant 7 à 10 grammes, à une injection quotidienne de 0,10 à 0,40 cc. d'urine pendant six à dix jours. Chez les animaux sacrifiés vingt-quatre heures après la dernière injection, il existe un développement de tout le tractus génital, développement particulièrement marqué au niveau des vésicules séminales. Ces organes atteignent un volume voisin de celui que l'on observe chez le mâle adulte et sont gorgés d'une sécrétion liquide et blanchâtre. Dans la plupart des cas le poids des testicules augmente également, mais de façon moins marquée.

La technique suivie par Raymond Letulle est particulièrement bien réglée.

Injecter chaque jour, pendant 8 à 10 jours, sous la peau du dos de 5 à 6 souriceaux âgés de trois semaines et pesant 8 à 10 gr. au début de l'expérience 0,3 à 0,4 cc. d'urine. Prendre comme témoins trois

souriceaux du même âge ou de même poids, et provenant du même élevage. Les sacrifier tous au chloroforme entre le 9 et 11^e jour, les peser, en faire l'autopsie; détacher très soigneusement et peser les vésicules séminales sur une balance au 10^e de milligramme.

LECTURE. — Dans le cas d'un résultat négatif, les vésicules des animaux réactifs et des animaux témoins sont très petites, cachées derrière la vessie, elles pèsent 2 à 12 mgr. pour des animaux n'excédant pas 14 gr. à la fin de l'expérience.

Pour que le résultat soit jugé positif, il faut que toutes les vésicules séminales de tous les animaux réactifs soient nettement hypertrophiées, remplies de liquide blanchâtre et aient acquis un poids de 4 à 10 fois supérieur à celui des vésicules des animaux témoins.

C'est ainsi qu'après 8 injections d'urine, des souriceaux impubères qui ont atteint le poids de 11 à 14 gr. au 9^e jour présentent des vésicules pesant de 30 à 100 mgr.; le développement de celles-ci, plus ou moins considérable, est en général assez caractéristique pour un expérimentateur entraîné.

Si, par exception, les résultats n'étaient pas nets, il faudrait recommencer l'expérience avec un nouvel échantillon d'urine, et on pourrait inoculer de nouveau et en même temps un lot de souriceaux mâles et quelques souris femelles impubères, comme contrôle.

Ces précautions s'imposent du fait que pendant les premiers jours de la gravidité l'hormone peut exister en quantité trop minime pour donner des résultats franchement positifs.

INCONVÉNIENTS ET CAUSES D'ERREUR. — Cette méthode présente en commun avec celle d'Aschheim Zondek, certains inconvénients :

I) On n'a pas toujours au moment voulu des souriceaux assez petits pour être utilisés; de plus, ils sont fragiles et meurent souvent au cours des expériences.

II) La réponse n'est obtenue que le 10^e jour et, pendant 10 jours, il est nécessaire de s'astreindre à une injection quotidienne.

Pour obvier à cet inconvénient, B. H. S. prennent deux souriceaux mâles âgés de 4 semaines, dont chacun reçoit une ou deux injections de 0,3 cc. par jour pendant 4 jours; les animaux sont sacrifiés le 6^e jour. Le développement des vésicules beaucoup moins marqué que pour un traitement de 10 jours est déjà cependant très net et permet à un opérateur habitué de répondre dans la plupart des cas. Nous devons faire remarquer que cette technique est d'une application beaucoup plus délicate.

On a proposé et essayé des techniques combinées, ainsi Bourg injecte simultanément un mâle et une femelle impubère à raison d'une injection quotidienne et obtient une réponse en 5 jours.

Cependant tous ces petits inconvénients réduits

au minimum, la méthode dans ces conditions permet de poser un diagnostic particulièrement sûr.

Les causes d'erreur inhérentes à cette méthode sont d'après ses promoteurs extrêmement rares, puisque on compte à peine une seule réponse fausse sur cent. Les fautes de technique en sont d'ordinaire à l'origine.

Lorsque l'urine a été prélevée au cours d'une polyurie, après l'absorption de boissons abondantes, par exemple il arrive que l'hormone n'y soit plus suffisamment concentrée pour provoquer une réaction aussi intense que d'habitude. Celle-ci se produit cependant toujours au moins de façon modérée; il faut être averti de cette éventualité.

Il arrive enfin, que certaines femmes sujettes à des troubles menstruels, reçoivent des injections d'extrait d'hypophyse. Parfois des doutes s'élèvent sur la cause de leur aménorrhée, et les réactions biologiques sont appelées à trancher le diagnostic. Il semble prudent dans ces cas de ne faire l'épreuve que plusieurs jours après l'interruption de tout traitement. Il est probable que sans cette précaution on court les plus grands risques d'obtenir une réaction positive trompeuse, due à l'action de l'extrait thérapeutique.

AVANTAGES. — I) Tout en permettant un diagnostic aussi précoce de la gestation, cette méthode offre sur le test A-Z l'avantage d'être plus aisé à réaliser pratiquement.

II) La simple observation macroscopique ne laisse dans les cas typiques place à aucune interprétation douteuse, et la pesée supprime en grande partie tout facteur d'interprétation personnelle.

III) Suppression de toute cause d'erreur due à la folliculine qui n'a aucune action sur le tractus génital mâle.

IV) Ne nécessite à la rigueur qu'un seul animal, les réponses étant suffisamment constantes.

V) Il n'est pas strictement nécessaire de n'utiliser que des animaux impubères. Ainsi B. H. S. ont expérimenté sur des animaux pesant 16 à 20 gr. environ, ils ont constaté généralement que le poids des testicules ne varie guère, mais ici comme chez l'animal impubère, il se produit un développement marqué des vésicules séminales, qui atteignent, mais non toujours, un volume supérieur à celui que l'on observe chez l'animal normal.

Les variations de poids et volume sont moins marquées que chez l'impubère, mais restent encore faciles à constater macroscopiquement.

Pour des souris pesant plus de 20 gr. on observe en général une augmentation pondérale et volumétrique des vésicules séminales chez les animaux traités, mais les réactions obtenues sont appréciables avec beaucoup moins de précision, en raison des variations qui présentent ces organes chez les animaux témoins de même poids.

RÉSULTATS. — Tous ceux qui ont eu recours à cette méthode ont rapporté des résultats aussi élevés que les statistiques de la méthode antérieure (98 à 99,7 %). En l'absence de grossesse, la réaction est toujours négative. Après la fécondation, elle devient très rapidement positive, 5 à 8 jours après la première menstruation manquante. On se trouverait alors au milieu environ de la troisième semaine après l'ovulation précédente, c'est-à-dire, selon toute vraisemblance une quinzaine de jours au maximum après la fécondation. La réaction peut être trouvée positive un peu plus tôt, mais si l'on est trop près cependant du moment où se produit la fécondation, on trouve une réponse négative chez le mâle comme chez la femelle ou parfois, une réponse très légère chez le petit mâle alors que la petite femelle ne donne encore rien. Après l'accouchement, la réaction s'efface progressivement en quelques jours et devient négative entre le 4^e et 8^e jour ; il en est de même après l'expulsion du placenta. Or, si dans certains cas les deux phénomènes se suivent d'assez près, il arrive également de façon aussi fréquente que les phénomènes plasmodiaux survivent plus ou moins longtemps au fœtus. Ainsi chez une malade opérée par M. Brindeau on a trouvé une réaction positive au moment de l'intervention, alors que les données de la clinique et l'examen de la pièce permettent de conclure que la mort du fœtus s'était produit plus de deux mois auparavant.

En cas de grossesse extra utérine, la réaction appa-

rait dès le début comme s'il s'agissait d'une grossesse normale et reste positive aussi longtemps que la grossesse est en évolution, ou plus exactement, même après la mort du fœtus, aussi longtemps que subsistent des éléments encore actifs de l'épithélium chorial.

En cas de môle hydatiforme la réaction acquiert un intérêt tout particulier; elle est positive aussi longtemps que la môle est vivante, comme en cas de grossesse.

Si la môle est faiblement active, l'intensité de la réaction est du même ordre que pour une grossesse; son apparition se fait avec la même rapidité; sa disparition après expulsion ou mort de la môle se fait dans un délai de quelques jours, quoique moins rapidement qu'après un accouchement normal.

Si la môle est très active, l'hormone apparaît dans l'urine en grande quantité, beaucoup plus forte que pendant la grossesse. Dans ces cas, après la mort de la môle ou après son expulsion on constate que la réaction reste positive plus longtemps, et d'autant plus longtemps qu'elle est envahissante. Cette persistance de la réaction positive est en relation directe avec l'importance des formations luteiniques qui accompagnent le phénomène de la dégénérescence molaire de l'œuf, constatation qui rend tout à fait légitime l'opinion de Z. A. rendant responsable de ces phénomènes de luteinisation massive observée au niveau des ovaires, l'apparition d'une quantité surabondante d'hormone dans les humeurs, dans les cas de môle à tendance maligne.

Cette notion présente une importance capitale. Si en effet, la disparition de l'hormone tarde anormalement à se produire et surtout, si après avoir été négative, la réaction devient de nouveau positive, on doit songer à une complication maligne de la môle après exclusion d'une nouvelle grossesse, bien entendu.

Il découle de tout ce que nous venons de dire, que cette méthode est d'une constance et d'une précocité extrêmes. Elle marque un avantage certain sur la réaction Z. A. puisqu'elle a été trouvée constamment fidèle du début à la fin de la grossesse, et surtout à cause de son interprétation qui est, semble-t-il, plus simple que dans la méthode précédente.

Sa spécificité est très remarquable et découle des travaux de B. H. S. sur 1.223 souriceaux mâles. En effet, ces auteurs se sont posés les deux questions suivantes : a) Existe-t-il des urines provenant de femmes non enceintes, normales ou malades, et pouvant néanmoins agir sur le tractus génital du souriceau mâle dans le même sens et avec la même intensité que l'urine des femmes enceintes? — b) Existe-t-il certains souriceaux mâles qui soient capables de rester indifférents à l'injection répétée d'urine de femme enceinte?

Ils ont fait l'expérience avec les urines de femmes non enceintes normales, avec les urines de femmes non enceintes malades, avec les urines de femmes enceintes normales ou malades. Dans le premier cas, ils n'ont trouvé sur 310 animaux examinés, aucun ani-

mal qui présentât les caractères de la puberté. Sur 95 souriceaux ayant reçu des urines de femmes non enceintes malades, ils n'ont relevé non plus aucun résultat ayant pu faire croire à l'existence d'une grossesse ou ayant même laissé le champ à une interprétation douteuse. Par contre, sur 291 souriceaux ayant reçu de l'urine de femmes enceintes normales ou malades, ils ont obtenu 291 réponses positives.

Ajoutons enfin, pour finir, que Bauer et Borrien ayant eu l'occasion de se servir de ce test un grand nombre de fois, n'ont eu qu'à s'en louer. Cependant, ils ont donné quelques conseils pratiques dont il faut tenir compte. Ils opèrent sur trois souris simultanément, et si la réaction n'est pas uniformément positive ou négative avec les trois animaux, on doit pratiquement la tenir pour négative ou, pour le moins, très douteuse, et il convient au surplus de la répéter ou de recourir pour complément d'enquête à un autre test. Mais ces cas sont rares et généralement l'épreuve garde une spécificité de premier ordre. Nous nous sommes servis de cette méthode plutôt à titre d'essai, et nous avons agi conjointement avec la méthode Friedmann-A. Brouha. Les résultats que nous avons obtenus ont été parfaitement concordants entre les deux méthodes ainsi qu'avec la clinique.

CHAPITRE V

METHODE PROBSTNER-BOURG

Probstner a modifié la réaction A. Z. en utilisant comme réactif animal non plus des souris mais des rats femelles; impubères.

La puberté chez ces rongeurs est tardive (après deux mois), ils résistent mieux aux injections d'urine. Le choix de ces animaux permet d'obtenir en outre une plus grande sensibilité de la réaction et une netteté plus marquée dans l'interprétation des résultats.

Cet auteur aurait obtenu avec sa méthode 100 % de réponses exactes. De leur côté Peralta, Ramos et Roth ont également utilisé des rats femelles impubères.

Ils injectent l'urine à examiner à 5 jeunes rates, une 6^e servant de témoin. A la centième heure, ils constatent, dans les cas positifs, l'apparition de signes de maturité complète au niveau des ovaires.

Belbeg emploie également des rates pesant de 25 à 35 gr, et il fait 6 injections de 0,2 à 0,3 d'urine en 48 heures. Le 5^e jour il sacrifie les animaux et examine

les organes génitaux internes : les follicules hémorragiques se voient facilement sous forme de points circonscrits et saillants du volume d'une tête d'épingle, marron ou blanc rougeâtre.

La réaction s'est montrée toujours positive en cas de grossesse, elle le reste encore pendant les 10 jours que suivent un avortement.

Bourg réunit dans sa méthode les avantages des réactions A. Z, B. H. S. et Probstner. Il pratique les injections d'urine à la fois sur le rat mâle et femelle âgés de 28 à 40 jours. De cette façon il a toujours obtenu des résultats concordants, mais il déclare qu'il en aurait eu d'inexacts, s'il n'avait utilisé que des femelles ou des mâles et il conclut qu'on ne doit considérer comme positives, que les réactions concordantes se manifestant tant chez la femelle que chez le mâle, car c'est la caractéristique de la substance particulière à la gestation, d'agir à la fois sur les follicules ovariens qu'elle transforme en faux corps jaunes et sur l'interstitielle testiculaire qui s'hypertrophie et déclanche ainsi la maturation précoce des glandes annexes du tractus génital.

TECHNIQUE : Celle de Bourg nous paraît la meilleure :

A deux animaux d'une même nichée, de sexe différent, âgés de 28 à 40 jours et pesant 22 à 40 gr.; on injecte pendant 5 jours lcc d'urine à examiner et on les sacrifie à la fin du 5^e jour.

LECTURE : Chez la femelle on voit : I) une aug-

mentation de volume de l'ovaire avec développement et saillie des follicules et présence de masses jaunes rougeâtres qui sont des faux corps jaunes (avec rétention de l'ovule). On ne voit qu'exceptionnellement des follicules hémorragiques qui sont un excellent point de repère chez la souris. 2) Une hypertrophie du tractus génital qui a subi les modifications de l'œstrus. Le vagin est ouvert et sa sécrétion est formée de cellules kératinisées. 3) Une congestion marquée des vaisseaux utéro-ovariens.

Enfin, au microscope on voit en outre, une hypertrophie de tous les follicules ainsi que la glande interstitielle.

Chez le mâle, 1) Légère hypertrophie testiculaire avec congestion fort nette des vaisseaux spermaticques. 2) Hypertrophie des vésicules séminales. Celles ci de petites (atteignant à peine 2 à 3 mm, souvent cachées derrière la prostate) deviennent très apparentes, a surface irrégulière, d'aspect fraise, et sont gonflées par un produit de sécrétion. Bourg leur assigne 1,5 à 2 cm. de long; de toutes façons, l'hypertrophie globale et le gonflement général des vésicules est très net.

RESULTATS : Habituellement, ils sont précis et concordants chez les deux animaux employés, la réponse est alors facile. Toutefois, il existe des cas où les résultats sont plus difficiles à interpréter.

Chez la femelle, les faux corps jaunes, au lieu d'apparaître comme des taches ocre en relief, peu-

vent parfois se présenter sous la forme d'éléments jaune pâle ou de vésicules entourées d'un liseré jaunâtre.

Chez le mâle, la forte hypertrophie habituelle des vésicules séminales peut être moins marquée.

Dans les cas douteux, il faut renouveler l'épreuve. Si les réactions ne sont pas concordantes, on conclut à l'absence de grossesse.

CHAPITRE VI

METHODE FRIEDMANN-A. BROUHA

Dès 1929, plusieurs auteurs anglais et américains étudient la physiologie antéhypophysaire et le mécanisme de l'ovulation chez la lapine.

On savait déjà que la lapine avait la particularité de n'avoir pas d'ovulation spontanée (Parkes 1926). Les travaux des physiologistes et, plus récemment, Hammond et Marshall, avaient même montré que toute irritation vulvaire pouvait également produire l'ovulation, tel le coït avec un lapin dont les déférents sont liés, le frottement artificiel du vagin ou celui réalisé par les lapines entre elles au moment du rut; ils concluaient que l'ovulation chez la lapine était le résultat d'un stimulus apporté à l'ovaire par ses nerfs.

Friedmann, en juin 1929, étudiant l'innervation de l'ovaire de la lapine, conclut que l'ovulation chez elle est indépendante de son innervation extrinsèque. Dans une deuxième série d'expériences, il essaye de reproduire le mécanisme hormonal en transplantant

à la lapine des hypophyses de rat et en injectant des extraits antehypophysaires, mais il échoue. Recherchant alors une substance contenant des plus grandes quantités d'hormone antehypophysaire, et d'obtention facile, il s'adresse à l'urine de femme enceinte où Z. et A. avaient décelé une hormone bien caractérisée.

Tout d'abord, il injecte de l'urine de femme enceinte dans le péritoine et produit la formation de corps jaunes et de follicules hémorragiques dans l'ovaire, puis voulant éviter la réaction inflammatoire ovarienne occasionnée par l'injection intrapéritonéale, il injecte l'urine par voie veineuse.

Il opère sur 10 lapines, non pleines, chacune recevant 5 cc. d'urine de femme enceinte. Neuf lapines ayant été sacrifiées après 24 heures, il trouve des follicules hémorragiques et des corps jaunes dans leurs ovaires; la dixième sacrifiée le troisième jour présentait des corps jaunes récents dans les deux ovaires. Comme contrôle, il injecte de l'urine de femme non enceinte à 5 autres lapines, leurs ovaires ne subissent aucune modification. Il en conclut qu'il y a là un moyen de diagnostic de la grossesse, moyen pratique puisque les follicules sont visibles à l'œil nu, sans le secours du microscope.

Différents auteurs, à la suite de Friedmann expérimentent la réaction, dont la valeur se trouve pleinement confirmée à mesure que sa technique se précise.

En 1930, Reinhardt et Scott publient les résultats de 50 essais, dont 49 exacts. Sshneider rapporte 100 cas, mais il signale des résultats inexacts correspondant à des grossesses trop récentes.

En 1931, Adèle Brouha introduit la réaction en France. Elle utilise des lapines vierges, publie ses premiers résultats, conseille enfin de faire une laparotomie avant l'expérience pour éliminer : a) toute malformation ou même l'absence congénitale d'ovaires; b) la présence de follicules hémorragiques : c) l'existence de corps jaunes récents qui entraveraient la réaction. Elle fait remarquer qu'à défaut de lapines vierges, on peut se servir de n'importe quelle lapine, à condition de faire une laparotomie, au préalable, pour se rendre compte de l'état des ovaires. Brouha, Hinglais, Simonnet rapportant dans la même année 146 cas contrôlés, consacrent définitivement la réaction de Friedmann, mais ils préconisent quatre injections de 5cc. en deux jours et obtiennent des résultats en 48 heures. De nombreux auteurs ont confirmé la valeur de la réaction et ont apporté leur tribut à cette méthode, particulièrement Thales Martin, Soares et Fabiano, Wilson et Corner, Magath et Randall, White et Severance, Bouc, Bourg, Servarti, Reeb, Voron et Pigeaud qui enlèvent un ovaire lors de la laparotomie préalable, lequel leur servira de comparaison pour la lecture de la réaction.

TECHNIQUE : Choix de l'animal :

Dans la pratique médicale et pour le médecin qui fera la réaction tout-à-fait occasionnellement, il suffit qu'il ait à sa disposition une lapine adulte jeune qui n'ait pas été en contact avec le mâle, ou du moins l'avoir isolée pendant trois semaines. Le poids doit être compris entre 1.000 et 2.500 grammes; une bonne moyenne est 1.500 gr.

LAPAROTOMIE : Il faudra y avoir recours toutes les fois qu'on ne possède pas une lapine vierge ou du moins qui n'ait pas été séparée du mâle pendant une période de trois semaines.

Nous employons comme anesthésique, l'injection intra-péritonale du mélange suivant :

hydrate de chloral.....	10gr.
chlorhydrate de morphine..	0 gr. 05
Eau distillée.....	100 cc.

La stérilisation de ce mélange est inutile en raison du pouvoir antiseptique du chloral.

Nous faisons l'injection à raison de 2 cc. par Kgr. poids, en moyenne, en ayant soin lorsque l'animal a déjà servi, d'augmenter un peu la dose. La voie d'accès peut être abdominale (Brouha) ou lombaire (Bourg). Nous préférons la laparotomie que nous pratiquons de préférence latérale. L'animal est mis sur l'appareil de contention (appareil de Latapie), dans le decubitus dorsal. Epiler dans la région inguinale une surface grande comme une paume de

main; puis aseptiser la région à l'alcool iodé; ce badigeonnage doit être assez large. La laparotomie se fera en trois temps : 1° Incision de la peau, en ménageant autant que possible les vaisseaux souscutanés qu'on aperçoit par transparence. 2° Incision du plan musculo aponévrotique. 3° Incision de la séreuse. L'incision de la peau sera de 4 ou 5 cm. à cheval sur la crête iliaque de telle façon que celle-ci se trouve à peu près au milieu de l'incision. C'est un bon point de repère car nous avons constaté que l'ovaire se trouve presque au dessous; on arrive ainsi sur le plan musculo aponévrotique qu'on incisera à son tour assez délicatement; on écarte et on tombe sur la séreuse qui sera ouverte avec précaution. On introduit une compresse à l'aide de laquelle on refoule les intestins du côté opposé. On libère ainsi la région latérale et à l'aide de l'index, on va à la recherche de l'ovaire.

Cette recherche doit être faite avec ménagements, en se servant de la pulpe du doigt. Il est en effet très important de ne pas traumatiser l'ovaire afin de ne pas entraîner des perturbations qui pourraient induire en erreur.

Lorsque l'on a senti l'ovaire (petite masse allongée un peu plus grande qu'un grain de blé), on l'amène par glissement au niveau du flanc en s'aidant de la main gauche qui, placée sous l'animal fait saillir l'ovaire, lequel est toujours en contact avec la paroi postérieure.

On vérifie à ce moment son état en ayant bien soin

de retenir son aspect. Cela fait, on retire la compresse et on ferme la paroi à l'aide d'un catgut très fin. On fera deux plans pour cette fermeture, l'un sero-musculaire, l'autre cutané. Il est plus pratique de faire un surjet que des points séparés, mais là, l'expérience personnelle servira de guide. Puis on assèche la région à l'aide d'alcool à 90° et on applique une couche de celloïdine sirupeuse qui, en séchant, forme un enduit extrêmement adhérent protégeant très bien la plaie contre les souillures ainsi que contre les tentatives de désunion des lèvres de la plaie par l'animal. En attendant qu'il se réveille, il sera bon de le protéger contre le refroidissement à l'aide d'une couche de coton cardé, par exemple. L'opération est terminée.

On peut se rendre compte lors de la laparotomie, si la lapine est pleine; en effet, chez elle, chaque corne utérine est très développée et son extrémité vient presque au contact de l'ovaire.

Le même procédé de laparotomie est employé pour la lecture de la réaction.

Cette façon de faire nous a paru la meilleure étant donné qu'en cas d'adhérences trop nombreuses gênant la deuxième intervention lors de la lecture, on peut se servir du côté opposé laissé libre par la première laparotomie.

Dans un laboratoire, il est facile d'avoir des animaux prêts donnant toujours le maximum de garanties, d'abord parce que l'on peut isoler les animaux dès la naissance et éviter ainsi le contact du mâle,

ensuite si les animaux ont été en contact on peut les isoler pendant un période de trois à cinq semaines, périodes suffisante pour que les follicules hémorragiques aient disparu; et même si la lapine était pleine, portant 30 jours, elle aura mis bas avant d'être utilisée.

Répétons encore que seule la limite inférieure du poids est à retenir. On emploiera donc des animaux ne pesant pas moins de 1.000 grs.

L'URINE : Elle doit être assez concentrée, et, dans ce but, on conseillera à la femme de garder ses urines de la nuit et de boire le moins possible dès le dernier repas, jusqu'au lendemain. Il n'est pas indispensable de prélever les urines par sondage, une bonne toilette vulvaire peut suffire.

Les urines doivent être utilisées le matin même et conservées à la glacière en attendant les injections suivantes. Lorsqu'elles doivent être transportées, Aschheim conseille de les additionner de Tricresol, à raison d'une goutte par 25 cc. d'urine. 100 ou 150 cc. sont capables de parer à toute éventualité, à la rigueur 40 ou 50 cc. suffisent.

Aschheim et Zondeck purifient l'urine par filtration sur bougies de porcelaine et barbotage dans l'éther qui est évaporé ensuite. Ces manipulations ne sont pas tout-à-fait indispensables; on pourrait atténuer la toxicité par l'addition de glucose. Personnellement, nous mélangeons l'urine avec l'éther (dans un cholestérinomètre de Grigaut, qui est très pratique,

à raison de 5 à 10 cc. d'éther pour 20 d'urine; on agite, puis on soutire l'urine qu'on décante dans un récipient plat (boîte de Pétri par exemple), où l'éther dissout s'évapore très vite, à la température de 37°. S'il est possible, on peut additionner d'éther l'urine sitôt après la miction, ce qui assure sa conservation.

PRATIQUE DE L'INJECTION : Il est recommandé de tiédir l'urine avant de l'injecter, surtout si on vient de la retirer de la glacière, ainsi elle est mieux supportée par l'animal. Si l'on est seul, pour pratiquer l'injection, on roule l'animal dans une toile, la tête seule étant libre.

L'injection se fait dans la veine marginale externe de l'oreille, qu'on peut rendre plus saillante en comprimant la base de l'oreille, après nettoyage à l'alcool. L'injection est poussée lentement dans le sens centripète du courant sanguin.

La quantité à injecter est variable selon les auteurs: Jalley fait deux injections par jour (matin et après-midi), de 5 à 7 cc., pendant deux jours, lecture le troisième jour.

Bourg injecte 20 cc. en une fois, laisse l'animal au repos 48 heures, puis laparatomie le troisième jour.

Buttner injecte 10 cc. et lit les résultats au bout de 40 heures.

Friedmann et A. Brouha ne font qu'une seule injection de 5 cc. Il est évident qu'une telle pratique est suffisante, mais l'expérience montre qu'il est préférable d'augmenter la dose et la durée de la réaction.

Nous faisons une injection de 5 cc. pendant deux jours et lisons le résultat le matin du troisième jour.

LECTURE DE LA RÉACTION : La réaction est négative si les ovaires ont l'aspect normal, c'est-à-dire apparaissent comme de petites masse allongées, jaunâtres, opaques, longues de 1 à 1,5 cm., épaisses de 1 à 4 mm., arrondies aux extrémités, de surface parfaitement lisse et parfois semées de taches plus foncées, reliquats de corps jaunes anciens.

Si la réaction est positive, l'ovaire est augmenté de volume, il atteint 2 à 3 mm. d'épaisseur, il est rose, congestionné et contient des *follicules hémorragiques* caractéristiques de la réaction. Ce sont de petits kystes rouge foncé, presque noirs, brillants, sphériques qui tranchent sur la couleur claire de l'ovaire. Ils sont de grosseur variable suivant leur degré de développement, les plus petits du volume d'une tête d'épingle, habituellement du volume d'un grain de chènevis, parfois beaucoup plus gros, au nombre de 4 à 10, quelquefois plus nombreux. Ils font saillie à la surface de l'organe, de sorte que l'ovaire, bosselé par ces follicules, prend un aspect mûriforme.

Ce sont des hémorragies qui se produisent à l'intérieur des follicules en voie de lutéinisation. En effet, les cellules granuleuses s'hypertrophient, se chargent de graisse, des vaisseaux poussent rapidement dans la thèque et y pénètrent. C'est leur effraction qui engendre l'hémorragie dans la cavité folliculaire. Celle-ci n'est donc pas, en réalité, le phénomène primordial,

mais uniquement la conséquence, bien peu importante au point de vue strictement physiologique, des modifications provoquées au niveau de la *granulosa* par la gravidine.

Il peut arriver qu'au bout de 48 heures, un ou plusieurs follicules, ayant atteint leur extrême limite de développement, éclatent spontanément. Il en résulte une hémorragie avec ascite, qu'on peut constater au moment même de la laparatomie par l'écoulement d'une abondante sérosité.

Si l'on s'est servi, pour la lecture, de la laparatomie médiane, on pourra constater, en plus des modifications ovariennes, l'augmentation de volume des deux cornes utérines, laquelle ne traduit que la présence de folliculine dans l'urine.

En cas d'une réponse douteuse : ovaire rouge congestionné, ovaire contenant des follicules saillants, mais non hémorragiques, ovaire contenant dans la profondeur, vus par transparence, des points noirs hémorragiques, donc non saillants, quelle conduite tenir ?

Si le cas est urgent, refaire aussitôt la réaction sur une autre lapine avec, si possible, de nouvelles urines.

Dans tous les cas, essayer de transformer cette réaction douteuse en positive ou négative par deux nouvelles injections d'urine, espacées de 6 heures, et examiner de nouveau au bout de 24 heures.

La précocité et la constance de cette réaction sont indiscutables, les très rares exceptions citées semblent être imputables à des défauts de technique plutôt qu'à un manque de sensibilité de l'animal utilisé.

Sa réalisation et sa lecture sont faciles et simples. La rapidité du résultat est très grande, 24, 36 ou 48 heures. Certains ont obtenu même des résultats au bout de 15 heures, mais nous croyons qu'il vaut mieux attendre 36 ou 48 heures avant de se prononcer. L'avantage sur les autres méthodes est donc bien évidente.

L'animal supporte très bien les laparatomies successives, de sorte que l'on peut se servir du même animal en laissant écouler un délai de trois semaines entre les deux expériences.

La réaction est toujours positive dans tous les cas de grossesse, aussi bien normale qu'ectopique. Il peut être important de savoir si l'œuf est mort ou vivant. D'après les diverses expériences, on peut conclure que la réaction devient négative dès le troisième jour après la mort de l'œuf.

La question de la disparition de la positivité après la parturition a été étudiée spécialement par Tran-china, qui la constate diminuée dès le 3^e jour, pour la trouver franchement négative le 5^e.

Dans les cas pathologiques en dehors de la grossesse, on obtient une réaction positive dans les cas de môle hydatiforme, où la persistance d'une réaction positive après l'opération permet de conclure à une rétention ou à une récurrence.

Il en est de même dans les cas de chorio-épithéliome, ce qui permet aussi de suivre l'influence de l'opération et l'apparition des récidives. En dehors de ces deux cas pathologiques, qui peuvent être compa-

rés à des grossesses aberrantes, toutes les réactions de contrôle, pratiquées dans les diverses maladies médicales ou chirurgicales, ont été jusqu'à ce jour négatives. Chez l'homme, nous l'avons vu, Chevassu a trouvé la réaction positive dans deux cas d'embryome du testicule. La réaction biologique confirmerait ainsi l'opinion habituellement admise sur l'origine histogénétique de cette tumeur.

Enfin, pour terminer, remarquons que la réaction peut être obtenue avec le sérum sanguin.

Hoffmann prend 25 cc. de sang, centrifuge, retire le sérum qu'il agite avec de l'éther, puis il injecte 7 cc. dans la veine marginale et une heure après, il injecte de nouveau 6 cc. Si la première injection a été mal supportée par l'animal on attend deux heures pour pratiquer la deuxième injection. Lecture de la réaction 24 heures plus tard. Brown injecte 5 cc. de sérum et obtient le résultat 17 ou 40 heures plus tard, mais la dose de 5 cc. étant toxique pour l'animal, il la réduit à 1 cc. par 700 grs du poids de l'animal et en comparant les résultats avec ceux obtenus par l'injection d'urine, il conclut que la réaction est deux fois plus marquée avec le sérum.

La réaction semble donc plus précoce avec le sérum, mais, par contre, plus toxique pour l'animal. Néanmoins, dans un cas d'extrême urgence, on pourrait se servir du sérum.

Nous-mêmes, n'avons opéré avec le sérum qu'une seule fois, mais la mort de l'animal s'étant produite immédiatement, nous préférons employer l'urine.

PEUT-ON, PAR LES METHODES BIOLOGIQUES,
FAIRE LE DIAGNOSTIC ENTRE
GROSSESSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE ?

La question du diagnostic biologique différentiel entre grossesse, môle, grossesse ectopique, œuf mort, etc., présente une importance considérable.

Clauberg, Weymeersch, R. Bourg et M. Rocmans, ont essayé de doser le principe actif qu'ils appellent « gravidine » aux divers stades des grossesses normales ou pathologiques, par le teste lapine impubère.

Les conclusions qu'ils ont tirées de leurs recherches sont intéressantes, quoique la question ne soit pas tout à fait d'une application pratique courante. Tout d'abord, des difficultés naissent du fait que les analyses biologiques de cet ordre ne peuvent être parfaites, car elles dépendent de deux facteurs variables : la concentration de l'urine injectée, d'une part; la sensibilité réactionnelle de l'ovaire de l'animal injecté, d'autre part. Voyons les résultats que ces auteurs ont obtenus :

Dans les grossesses normales, la teneur en hormone

dans l'urine est susceptible de grandes variations, l'écart pouvant varier entre 100 et 4.000 unités-lapin.

Dans les grossesses pathologiques, au début avec vomissements, on observe une teneur élevée de ces urines en hormone, 8.000 à 25.000 unités-lapin. Nous verrons plus loin ce qu'on entend par unité-lapin.

Ils font remarquer que la concentration de l'urine dans les cas de grossesse jeune est importante, que les vomissements ont pour objet de concentrer les urines et d'augmenter ainsi dans une certaine mesure, la teneur en hormone.

En cas de môle et de chorio-épithéliome, la teneur en gravidine ne s'est pas montrée plus élevée qu'au cours de la grossesse normale; elle était inférieure lors de la transformation chorioépithélomateuse à celle existant lors de la prolifération de môle vésiculaire et les auteurs concluent à l'impossibilité du diagnostic par ce moyen. Mais à la suite des recherches complémentaires, Clauberg fut amené à préconiser l'emploi de lapines de 500 à 600 grs; alors que chez l'animal de cet âge, il faut injecteur 75 cc. d'urine de grossesse normale pour obtenir à la centième heure une réaction positive, dans les cas de môle ou de chorio-épithéliome, cette réaction positive est obtenue déjà à la 48^e heure, avec deux injections de 1 cc. d'urine pour le chorio-épithéliome et à la 100^e heure avec 5 injections de 2 cc. pour la môle. Vers la même époque, les travaux de titrage de M. Brindeau H. et M. Hinglais, ont fait l'objet de deux communications à la société de biologie.

Ces auteurs ont décrit une méthode de titrage fondée sur l'emploi de la lapine, cette méthode, disent-ils, convient pour tous les cas envisagés : que l'hormone étudié se trouve dans un milieu liquide ou dans un tissu. Il suffit dans le second cas de substituer la voie sous-cutanée ou l'implantation, à la voie intra-veineuse.

Avant d'exposer leur méthode, ils ont entrepris l'étude comparée du sang et de l'urine pour déterminer les avantages respectifs de l'un ou de l'autre milieu, aboutissant aux conclusions suivantes :

« La concentration hormonique est sensiblement la même dans le sérum sanguin que dans l'urine de concentration normale. Elle peut être assez fréquemment plus élevée dans les urines que dans le sang, mais l'inverse peut aussi se rencontrer.

La concentration hormonique est plus constante dans le sérum sanguin que dans l'urine. Le sang peut donc être prélevé, sans précautions spéciales, à n'importe quelle heure du jour.

Certaines actions empêchantes (?) exceptionnellement observées dans les urines ne semblent pas se retrouver dans le milieu sanguin.

Enfin, et d'un autre point de vue, l'étude du sang est préférable à l'étude de l'urine, parce que le taux d'hormone dans le sang est une donnée d'interprétation immédiate, tandis que l'interprétation du taux de l'hormone dans l'urine doit faire intervenir le facteur encore mal connu des lois de son excrétion rénale ».

Tous leurs résultats sont donc obtenus avec le sé-

rum sanguin et s'exprimant en unités-lapin. Ces auteurs définissent ainsi cette unité : la plus petite dose d'hormone qui en une seule injection intra-veineuse, chez une lapine de deux kilogrammes, fait apparaître en 48 heures au moins, un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires. Zondeck et Aschheim avaient employé l'unité-souris femelle impubère dont le rapport avec l'unité-lapin est de 5 à 10; en moyenne de 7,5.

Voici les conclusions auxquelles aboutissent MM. Brindeau et Hinglais :

A) Grossesses au début :

Entre 5 et 13 jours de retard des règles, ils trouvent une moyenne de 2.666 u.-l.

A 2 mois environ : 2.660 u.-l. en moyenne; à 4 mois environ : 2.662 u.-l. en moyenne; entre 6 et 7 mois : 2.333 u.-l. environ; au voisinage du terme : 1.666 u.-l. en moyenne.

Remarquons que ces résultats sont très voisins des résultats obtenus par Z et A. dans des expériences du même ordre.

Les variations individuelles sont assez larges ; quelque soit l'âge de la grossesse, les chiffres oscillent entre des limites inférieures et supérieures assez bien définies; minimum trouvé : 1.000 u.-l. Maximum trouvé : 4.333 u.-l.

B) En cas de môle hydatiforme : Ils trouvent des chiffres très supérieurs (50.000 à 100.000 u.-l.), au maximum trouvé dans une grossesse normale. Même

dans un cas où l'expulsion de la môle s'était produite 12 heures auparavant ils ont trouvé des chiffres très supérieurs au maximum normal.

C) En cas d'œuf mort, le taux trouvé est nettement inférieur au taux minimum trouvé dans la grossesse normale. Mais la méthode n'est pas aussi absolue qu'en cas de môle; trois circonstances pouvant intervenir pour en troubler l'interprétation : 1) persistance prolongée d'un taux d'hormone plus élevé que ceux rencontrés; 2) disparition complète de l'hormone malgré la rétention de l'œuf avant le moment de l'examen; 3) causes d'erreur dans les cas titrés très bas (certaines aménorrhées ou hypermenorrhées, ménopause).

Ces auteurs ont établi des zones limites : Entre 0 et 500 u.-l. environ correspond la zone du fœtus mort ou certain ou probable; entre 1.000 et 4.500 u.-l., correspond la zone de la grossesse biologiquement normale; entre 30.000 et 100.000 u.-l. et davantage, correspond la zone de dégénérescence molaire ou de ses complications.

Or, en examinant ces chiffres, on voit qu'il y a un écart considérable entre l'œuf mort, la grossesse normale et la môle; faut-il conclure que ces zones d'écart ne correspondent pas à une circonstance possible de la physiologie gravidique, comme se le demande M. Brindeau ?

Etant donné qu'il n'y a pas en biologie des circonstances nettement tranchées, il n'y a pas entre l'état normal et l'état pathologique un passage brus-

que, on doit admettre logiquement que ces régions rarement mises en cause sont des zones de passage, correspondant à certaines circonstances pathologiques plus ou moins bien définies qui marquent la transition entre l'état parfaitement normal et la franche anomalie (vomissements incoercibles, etc., etc.).

On trouve encore au voisinage même du zéro une dernière zone de passage : c'est la zone de passage entre l'absence et la présence de l'hormone qui traduirait la présence ou l'absence des éléments placentaires actifs; ici encore, rien d'absolu; une zone de flottement s'établit où, en l'absence de toute villosité placentaire, des circonstances physiologiques normales ou certaines circonstances pathologiques s'accompagnent de l'existence de traces ou de faibles quantités d'hormone gonadotrope dans le sérum. Ce serait la zone de « causes d'erreur », dans l'application de la méthode qualitative. La méthode quantitative en marque les très étroites limites.

Tout cela, une fois de plus, n'a rien d'absolu. d'autres chiffres et des nombreuses expériences sont nécessaires pour préciser ces premières données, en étendant la méthode quantitative à l'étude des circonstances les plus variées de la pathologie de l'œuf.

D'ores et déjà, nous voyons l'intérêt pratique que peut présenter cette méthode et nous espérons que dans un avenir très proche, les expérimentateurs nous donneront une entière lumière sur la question. D'ailleurs, nous avons eu connaissance que des auteurs sont à la veille de publier leurs travaux sur

cette matière, nous sommes au regret de ne pas pouvoir présenter pour le moment aucune contribution, manque de temps et d'expérience. Nous pensons poursuivre nos recherches dans ce sens et nous ferons connaître nos résultats ultérieurement.

CHAPITRE VIII

CRITIQUE D'ENSEMBLE ET APPLICATIONS

Nous allons passer rapidement en revue, en les comparant entre elles, les méthodes exposées en détail dans les chapitres précédents, et nous verrons quelle est, à notre avis, celle qui offre le maximum d'intérêt pour le praticien.

Une réaction de ce genre, pour être satisfaisante, doit remplir plusieurs conditions :

1°) Il faut qu'elle soit constante (dans l'espèce, qu'elle ne manque jamais en cas de grossesse.

2°) Spécifique (ne s'observant jamais en dehors de la grossesse.

3°) Pratiquement facile à mettre en évidence, tout en donnant des résultats faciles et indiscutables.

Les trois premières conditions sont sensiblement remplies, avec la même netteté, par les différentes méthodes hormonales.

En ce qui concerne la constance des résultats obtenus, il semble que les réactions de Friedmann, A. Brouha, B. H. S., P. et B., aient une valeur plus

grande que celle d'A. et Z. Tandis qu'avec les premières, les résultats ont été toujours positifs pendant toute la durée de la grossesse, avec la dernière certains auteurs auraient obtenu quelques résultats négatifs dans le dernier mois de la gestation.

SPÉCIFICITÉ : Les trois dernières réactions décrites sont plus précises que celle d'A. et Z, étant donné que celle-ci se serait montrée positive chez des femmes ménopausiques et dans quelques cas de cancers génitaux, mais il faut reconnaître que c'est une éventualité exceptionnelle.

Pour ce qui est de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome, la réaction est fortement positive, quel que soit la méthode employée. Il en est de même de certaines tumeurs testiculaires du type chorio-épithelial, lesquelles, étant donné leur nature histologique, donnent également une forte réaction positive.

PRÉCOCITÉ : Quelque soit le réactif animal employé, la réaction devient rapidement positive après la fécondation. Elle a pu être décélée avant la première menstruation manquante; elle est presque toujours évidente dans les jours qui suivent la date présumée des règles.

Parmi les test proposés, quel est celui dont la technique est la plus commode et donne le maximum de rapidité ?

La réaction A. et Z., malgré son très grand intérêt biologique, est d'une technique assez délicate. Nous avons déjà signalé les difficultés inhérentes au choix de l'animal réactif.

En outre, un inconvénient très appréciable est, de ne pas donner toujours une réponse par simple examen macroscopique et de nécessité dans 40 % des cas l'emploi du microscope. Cette obligation complique la méthode et entraîne une perte de temps et un facteur d'appréciation personnelle non négligeable. L'emploi de la loupe réduit bien le nombre des examens microscopiques, mais ne suffit pas toujours à donner une réponse exacte.

Enfin, on ne prend connaissance des résultats qu'au bout de 5 jours. La réaction B. H. S. a contribué à améliorer considérablement la méthode précédente, cependant, malgré l'avantage qu'elle a de permettre une réponse à la simple inspection des vésicules séminales, elle présente plusieurs des inconvénients de la réaction précédente, l'emploi de souriceaux mâles pesant plus de 10 grs. pouvant donner lieu à des réponses douteuses, il faut n'utiliser que des animaux au-dessous de 10 gr., et âgés de 3 à 4 semaines. Ces nécessités obligent donc l'expérimentateur à disposer d'un élevage important.

Le grand inconvénient de la méthode réside dans la constatation tardive des résultats, car si un observateur entraîné peut obtenir une réponse suffisamment nette le 6^e jour, le plus souvent, il est nécessaire d'attendre 10 jours.

Réaction Probstner-Bourg. Elle diffère peu des méthodes précédentes, elle permet très souvent un diagnostic macroscopique en 5 jours, mais nécessite aussi l'emploi de plusieurs animaux.

Réaction Friedmann-Brouha. — Cette méthode offre à notre avis le maximum d'avantages et de sécurité. Avantages matériels, car la réaction ne nécessite qu'un seul animal par essai. La marge dans le choix de l'animal est très large (lapines de trois mois environ ou lapines adultes au repos sexuel). La lapine est un animal de marché qu'on se procure facilement. On n'est pas obligé de sacrifier l'animal qui peut servir trois ou quatre fois. Alors que les autres tests exigent une ou plusieurs injections quotidiennes pendant plusieurs jours, le test lapine ne nécessite qu'une ou deux injections et il permet en plus d'opérer seul (quoi qu'on en dise), et de renouveler l'exploration des ovaires à différentes reprises, jusqu'à l'obtention d'un résultat indiscutable.

La réaction est macroscopique et de lecture extrêmement facile, on n'a jamais besoin de recourir à des coupes microscopiques. La réponse est obtenue très rapidement tandis que les autres tests demandent de 5 à 10 jours.

Enfin, la réaction a donné jusqu'à aujourd'hui 100 % de réponses exactes et toujours en accord avec la clinique.

Il semble donc que nous possédions actuellement une technique très satisfaisante et dont l'aide peut être des plus précieuses. Nous allons essayer d'en montrer les principales applications pratiques :

EN OBSTETRIQUE

1°) Lorsqu'il s'agit d'une grossesse survenant chez une femme bien portante et normalement réglée, il

est bien certain que l'aménorrhée et les phénomènes sympathiques constituent, dès le début, autant de symptômes qui rendent le plus souvent inutile une confirmation par le laboratoire. Cependant, bien que la précocité de ce diagnostic, ne comportant pas de sanction thérapeutique, n'ait pas le plus souvent une grosse importance, il est pourtant des cas où le médecin peut avoir à rassurer une mère, même une famille, désirant ardemment un enfant. Aschheim fait remarquer, à juste titre, que dans un diagnostic précoce de grossesse chez une aménorrhique, une obèse, etc., il y va parfois, sinon toujours de notre prestige médical.

2°) Chez la femme mal réglée (troubles ovariens, ménopause), la suppression des règles, les modifications dans leur apparition, n'ont plus de signification réelle. Le clinicien peut être égaré par des troubles de l'état général et des symptômes sympathiques difficiles à interpréter. Les réactions hormonales offrent alors un réel intérêt diagnostique.

3°) Dans les cas de grossesse compliquée, soit qu'il s'agisse de grossesse évoluant dans un utérus fibromateux ou néoplasique, d'utérus congestifs augmentés de volume, avec troubles de la menstruation, ou co-existence de grossesse et kyste de l'ovaire ou para-ovarien, les réactions biologiques permettent de résoudre un problème clinique parfois très délicat. De même, en cas de grossesse interrompue, la négativité des épreuves endocriniennes permet d'affirmer que

le fœtus est mort, et l'on conçoit que ce renseignement, bien que souvent tardif, puisse être d'un intérêt considérable, autorisant une thérapeutique intra-utérine qui serait contre-indiquée si la grossesse évoluait.

Rappelons à ce sujet que la positivité des réactions hormonales est la témoin de l'activité du placenta, car elle peut persister assez longtemps après la mort du fœtus in-utero. Il en est de même dans les cas de môle hydatiforme ou de chorio-épithéliome. Ces épreuves peuvent avoir un intérêt pronostic non négligeable. Nous voulons parler, non seulement de grossesse interrompue, mais aussi et surtout des cas de chorio-épithéliome malin (utérin ou testiculaire) opérés. La disparition, dûment constatée, des réactions endocriniennes permet de formuler un pronostic favorable et de considérer les menaces de récidives comme infiniment peu probables.

EN CHIRURGIE

On rencontre parfois en gynécologie de grosses difficultés pour établir par le simple examen clinique un diagnostic entre grossesse et fibrome, kyste de l'ovaire et grossesse, et cela qu'il s'agisse d'une femme qu'on sait porteuse d'une de ces tumeurs où, à plus forte raison, d'une femme qui vient consulter pour augmentation de volume du ventre. Il est capital d'établir si, oui ou non, il y a grossesse; or, cela est bien difficile dans ces cas, la tumeur pouvant masquer la grossesse au point de vue des signes physiques, d'au-

tres fois, la femme porteuse de tumeur fibreuse avant sa grossesse peut continuer à présenter des hémorragies qui masqueraient la suppression des règles, d'autres fois la femme était déjà aménorrhéique, de sorte que la suppression des règles ne la frappe pas.

Ces cas pourront à eux seuls justifier l'utilisation du diagnostic biologique. Aujourd'hui, aucun chirurgien ne se risquerait à intervenir sans avoir, au préalable, demandé un examen biologique en vue d'éliminer une grossesse jusque là méconnue.

Dans les cas de grossesse extra-utérine, l'importance du diagnostic est, on le comprend, capital, car s'il est vrai que la réaction ne peut trancher le problème entre grossesse normale et grossesse ectopique (du moins pour le moment), la question se pose le plus souvent dans d'autres conditions. C'est tantôt une femme qui ne se sait pas enceinte et qui éprouve des symptômes anormaux, métrorragie distillante, etc., et, dans ces cas, l'épreuve biologique nous apprendra avec exactitude s'il s'agit d'une grossesse ou d'une autre affection utéro-annexielle.

La question ne se pose pas dans les cas de rupture dramatique, où l'intervention est d'extrême urgence, mais la réaction pourrait donner d'utiles renseignements dans les cas où la rupture se fait lentement et où l'on met la malade en clinique pour observation.

Parmi les observations que nous publions, nous avons tenu à en rapporter deux de M. Proust, très démonstratives, dont l'une, à ce sujet (n'ayant nous-même qu'un cas personnel), l'autre rapportant le cas

d'une kyste de l'ovaire. La question peut se poser, aussi entre un avortement et une grossesse extra-utérine; la réaction est évidemment de même sens puisqu'il y a grossesse dans les deux cas, mais la comparaison des réponses de la réaction et de l'évolution clinique est intéressante comme le fait constater Reeb. Une réaction positive 10 jours après curettage, affirme une gestation extra-utérine; et une réaction devenue négative 10 jours après curettage élimine une gestation extra-utérine.

En chirurgie générale, une réaction fortement positive permet de conclure, en présence d'une tumeur testiculaire, à sa nature embryologiquement placentaire (placentome), comme le démontrent deux observations rapportées, à la Société Nationale de Chirurgie, par M. Chevassu.

MEDECINE GENERALE ET THERAPEUTIQUE

La réaction peut être des plus précieuses lorsqu'il s'agit d'affirmer une grossesse chez des femmes atteintes de bacillose, d'anémie ou de tout autre affection susceptible d'expliquer, à elle seule une aménorrhée prolongée.

D'un autre côté, il n'est pas indifférent de savoir qu'une cardiaque, qu'une néphritique, qu'une tuberculeuse commence une grossesse. On sait toute l'importance du traitement précoce de la tuberculose pulmonaire sans compter que, si la grave question de l'avortement thérapeutique se pose, il y a tout

intérêt pour la malade à la résoudre au début de la gestation. Il en est de même en ce qui concerne la syphilis, où le traitement prénatal aura d'autant plus de chances d'être efficace que l'embryon aura bénéficié plus précocement de la cure médicale prescrite à la mère.

Enfin, chez les femmes prédisposées aux fausses couches, un repos absolu, imposé dès le début de la grossesse, contribuera grandement à éviter de nouveaux accidents.

EN MÉDECINE LÉGALE

Elle tire aussi de précieux renseignements de ces test hormonaux dont l'importance pour les experts, en matière de grossesse, ne saurait échapper aux légistes avertis.

D'ores et déjà, les experts judiciaires peuvent avoir recours à la méthode nouvelle. Ici, nul besoin de loi, l'expert, en effet, est libre d'employer les méthodes qu'il estime idoines à établir un fait déterminé : il est libre de son « *modus operandi* », sa seule obligation est d'exposer intégralement, dans un rapport, comment et par quels moyens il est arrivé à se former une conviction, le choix d'une méthode, plutôt qu'une autre, étant laissé à sa conscience professionnelle. Ses conclusions, d'ailleurs ne valent, en principe, que pour avis, ne lient jamais le juge, elles sont toujours soumises à la critique des parties en cause.

Donc, de même que la réaction de Wasserman a

été employée par les médecins experts, dès son apparition, pour diagnostiquer médico-légalement une syphilis, la réaction nouvelle sera employée pour le diagnostic précoce de la grossesse.

Il est à présumer que son emploi deviendra assez fréquent, aussi bien pour les expertises de droit pénal que de droit civil.

Ecartons, tout d'abord, le fait rarissime de l'article 27 du code pénal : « Si une femme condamnée à mort se déclare, et s'il est vérifié, qu'elle est enceinte, elle ne subira sa peine qu'après sa délivrance. »

La grossesse est fréquemment invoquée par des détenues pour obtenir leur mise en liberté provisoire ; le médecin chargé de vérifier l'état de l'inculpée, et de dire si la détention préventive est ou sera préjudiciable à sa santé, ne manquera pas de pratiquer la réaction.

La réaction est appelée à jouer un rôle de premier plan pour apprécier les conséquences d'une viol.

Dans les inculpations d'avortement, ou d'infanticide, la réaction ne persistant que quelques jours après l'expulsion du produit de conception, on aura recours et à l'examen clinique et à l'examen biologique.

Enfin, certaines délinquantes, notamment les voleuses de grands magasins, qui invoquent souvent la grossesse comme excuse à leurs larcins, sont justiciables de la nouvelle méthode.

En ce qui concerne le droit civil, l'expert nommé dans les affaires d'accidents aura recours à la réac-

tion toutes les fois qu'il aura à examiner une victime qui se dira enceinte, ou même qui présentera un simple retard des règles. La chose est d'importance, car le quantum des dommages-intérêts variera suivant que la femme sera grosse ou non; et des réserves devront être prises à la barre, quant à la naissance d'un enfant malingre ou contrefait. Il y a donc un intérêt majeur à prévoir, au moment du procès, une relation possible de cause à effet.

On peut également concevoir que des époux, en instance de divorce, demandent, d'un commun accord au juge des référés, la commission d'un médecin-expert chargé de vérifier la grossesse alléguée par la femme.

Ces quelques exemples montrent déjà quel adjutant précieux représente la méthode pour le médecin expert. Dans des pays étrangers, en Allemagne par exemple, on a étudié au point de vue médico-légal, les réactions biologiques, elles ont été codifiées et sont employées systématiquement dans les cas litigieux.

Pour terminer, il est bien certain que lorsque aura été affirmée d'une façon définitive la valeur des réactions biologiques, les tribunaux déjà peu enclins à excuser les fautes des médecins en matière de responsabilité civile et pénale, ne manqueront pas de tenir rigueur aux praticiens coupables de n'avoir pas eu recours à des moyens de diagnostic qui eussent pu les empêcher de méconnaître une grossesse.

Signalons enfin un inconvénient possible de ce procédé biologique, qui a les défauts de ses qualités : « assurées plus précoment de leur état de grossesse, certaines femmes auront peut-être moins d'hésitation à se faire avorter ? ». Mais cet inconvénient ne saurait être mis en parallèle avec les nombreux avantages que procure l'application de cette nouvelle méthode de diagnostic.

CHAPITRE IX

OBSERVATIONS

Mme Mart., 39 ans, réglée à 13 ans. Consulte pour augmentation du volume du ventre. Aucun antécédent gynécologique ni obstétrical.

A l'examen : utérus gros de volume d'une tête de nouveau-né de consistance très molle, col fermé. On pense à une grossesse, mais il n'y a aucun signe révélateur. On fait la *réaction de Friedmann* : *Résultat négatif*.

On place une laminaire qui est retirée le lendemain et on fait une histerométrie qui montre un allongement de la cavité utérine (10 cm.). Le cathelien est repoussé à gauche par une tumeur assez résistante. On conclut à l'existence d'un fibrome de la paroi droite de l'utérus et on passe la malade en chirurgie.

Mme Vel. Jeanne. 33 ans. Réglée à 15 ans, régulièrement, quoique peu abondantes (3 jours). Spina ventose à l'index gauche. Adénite cervicale,

Examen : D. R. 23-27 avril 34. Utérus gros (comme de trois mois), refoulé du côté gauche. Sur le côté droit il existe une masse allongée selon l'axe de l'utérus, dure, irrégulière, de 12 cm. de long pour 4 cm. de large environ, séparée par un sillon de l'utérus. On pense à l'existence d'une grossesse avec fibrome, mais on fait la réaction de Friedmann. Résultat négatif. On adresse la malade en chirurgie.

Mme Veb., 39 ans. Une grossesse normale en 1911. Bien réglée jusqu'en mai 1929. Examinée à ce moment on trouve un utérus fibromateux. Le 8 novembre 29 métrorragie abondante. Elle est bien portante jusqu'au 6 avril 1934. L'examen à cette époque nous montre à gauche une masse dure, à droite une masse molle alternant l'une et l'autre sans sillon intermédiaire perceptible. On pense à la possibilité d'une grossesse dans un utérus fibromateux. On fait à ce moment une *réaction de Friedmann : Résultat négatif*. Le 17 avril nouvel examen : la masse de gauche semble se continuer avec le col qui est lui-même rapporté à gauche. A droite, masse de consistance liquide assez tendue du volume de deux poings. Cet examen et la réponse du laboratoire permettent de conclure à un kyste intraligamentaire ; diagnostic confirmé par l'opération.

Mme Marc. Solange, âgée de 43 ans; réglée à 13 ans.

En 1909 accouchement normal. Appendicectomie en 1913. Fausse couche de 3 mois en 1914. Dernières

règles 25-30 janvier 1934. Consulte le 24 mai utérus remontant au-dessus de l'ombilic, plus gros que l'âge de la grossesse, irrégulier, fibromateux, du côté gauche on trouve une zone ramollie. Le diagnostic est délicat et on pratique une *réaction de Friedmann* le 20 mai, *résultat positif*. En effet il s'agissait d'une grossesse évoluant dans un utérus fibromateux.

Mme Besv., 28 ans, réglée à 13 ans régulièrement; trois accouchements normaux à terme.

En 1930 une fausse couche de 4 mois, curettage, suites normales. Dernières règles 6 mai 34.

Examen le 28 août : utérus fibromateux, ramolli. Le diagnostic n'est pas net et on a recours à la *réaction de Friedmann*. *Résultat positif*. La femme est revue le 9 novembre, grossesse de 6 mois, utérus fibromateux, pas de fibrome en bas.

Mme Bra., 37 ans. Régulée à 12 ans, très irrégulièrement et toujours très abondantes.

Fièvre typhoïde à 11 ans.

Opérée d'un kyste en 1932.

En 1913, acc. de deux jumeaux, dont l'un mort-né; l'autre a vécu 4 heures.

En 1915, acc. de deux jumeaux, dont l'un mort-né; l'autre est bien portant. Par la suite 7 accouchements normaux à terme.

D. R. 12-19 août. Le 9 septembre nausées, perd des gros caillots noirs et fétides. Consulte le 11. L'examen

montre : abdomen relâche, éventration; au palper tumeur mobile de consistance ferme, forme arrondie régulière. Toucher combiné au palper : la tumeur sentie au palper est l'utérus remontant très haut, le col est au-dessus du D. S. S'agit-il d'une grossesse ou d'un fibrome? on fait la réaction de Friedmann, résultat positif; diagnostic confirmé par l'évolution.

Mme C. R., 23 ans, réglée à 14 ans très irrégulièrement. Une première grossesse en 1931, normale.

Entre le 20 oct. 33 pour pertes sanglantes et douleurs au bas ventre. Glace, urotopine; quitte le service le 30, mais revient le 15 novembre pour métrorragies plus abondantes et douleurs très accentuées au bas ventre. La malade a beaucoup maigri (4 kg. en un mois), présente des vertiges et une température à 38°-38°5.

L'examen ne montre absolument rien et on pratique une *réaction de Friedmann*. Résultat négatif. Nouvel examen le 18 : Fièvre persistente, Douglas très douloureux. On fait une ponction de Douglas, il s'en écoule un liquide séro-purulent dont l'examen montre la présence des poly. peu ou pas altérés; la culture n'a rien donné.

Vaccin anti-gono glace et la malade quitte le service en bonne santé.

Il s'agissait donc non pas d'une grossesse ni d'une molle, etc., mais d'une pelvi-péritonite.

Mme Vig., 30 ans. Réglée à 14 ans régulièrement. Entre dans le service le 7 avril 34 pour métrorragies et douleurs. Dernières règles le 28 février. L'examen montre un utérus sensiblement normal, mais on sent à droite une tumeur juxta utérine. Le diagnostic est difficile et on pratique une *réaction de Friedmann, résultat positif*. Le 15 avril la malade commence à perdre abondamment; le 18 forte hémorragie, pouls faible à 90 on pose le diagnostic de grossesse extra-utérine et on opère sans tarder. On tombe sur une grossesse ectopique dans la trompe droite. Ablation, suites normales, la malade quitte le service 20 jours plus tard.

Mme L..., 33 ans, entre à l'hôpital se plaignant de douleurs pelviennes accompagnées de métrorragies discrètes. Comme antécédents à signaler, une fausse couche de 5 mois et demi, il y a quelques années, ayant nécessité son hospitalisation à l'Hôtel Dieu.

Elle a été toujours bien réglée, mais, il y a 15 jours, date à laquelle elle attendait ses règles, elle ne voit que quelques gouttes de sang. Deux jours après, nouvelle métrorragie discrète, et, depuis, pertes légères, mais continues faites de sang rouge avec, de temps en temps, des caillots. A intervalles réguliers apparaissent des coliques sourdes, dont l'une d'elles, très violente, s'accompagnant presque d'un état syncopal.

L'examen à l'entrée montre une malade fatiguée. Température à 37°, pouls 110, palpation de l'abdomen douloureuse, pas de contracture. Au toucher, col

fermé en situation normale. Cul-de-sac latéral droit : masse douloureuse et mal délimitée. L'épaisseur de la paroi abdominale rend d'ailleurs l'examen difficile. On pense à une grossesse extra utérine, mais le diagnostic n'étant pas absolument certain, on laisse la malade en observation.

Une réaction biologique est faite : résultat positif. Le diagnostic de grossesse extra utérine est maintenant certain, l'intervention est décidée et faite le lendemain.

À l'ouverture, on trouve en effet, à droite, une grossesse extra utérine en évolution, développée dans la portion ampullaire de la trompe. Dans le ventre, un peu de sang rouge, et quelques caillots.

L'ablation de la trompe est pratiquée, les suites sont normales et la malade quitte le service 15 jours après son opération.

Mme Mar..., 26 ans, entre dans le service, envoyée par son médecin, avec le diagnostic de tumeur abdominale. Malade bien réglée jusqu'il y a 5 mois. Elle a consulté son médecin pour pesanteur dans le bas ventre accompagnée d'augmentation progressive du volume de l'abdomen, avec modifications de la menstruation. Depuis 5 mois elle ne voit que quelques pertes roses pendant un jour au plus. Examen : la palpation montre une tumeur arrondie, tendue, régulière, non douloureuse, atteignant environ l'ombilic. — Toucher : col de consistance normale, en arrière et à gauche; le corps n'est pas perceptible. Par

le toucher combiné au palper, on sent une masse tombant dans le cul-de-sac antérieur et dans le cul-de-sac latéral gauche.

On pense à un kyste de l'ovaire banal, mais le lendemain on demande s'il ne s'agit pas plutôt d'une grossesse.

A l'auscultation, on n'entend nulle part les bruits du cœur, mais au toucher, on a l'impression que le ballottement fœtal existe. De plus la femme désirant ardemment un enfant déclare qu'elle sent remuer depuis quelques jours.

On hésite à intervenir et on décide d'avoir recours à la radio, qui ne montre rien, et au laboratoire. La réponse de celui-ci est négative. L'intervention est alors pratiquée : il s'agissait d'un kyste de l'ovaire gauche, kyste mucoïde peu tendu. Ablation facile, suites parfaites. La malade quitte l'hôpital 15 jours plus tard.

CONCLUSIONS

I. — A l'heure actuelle, le diagnostic biologique de la grossesse peut être considéré comme résolu, grâce aux méthodes spécifiques.

Le clinicien dispose, désormais, de méthodes très simples et commodes, lui permettant d'affirmer ou de rejeter le diagnostic de grossesse, et cela de très bonne heure.

II. — Le diagnostic biologique de la grossesse est donc admis dans la pratique courante. Ses indications nombreuses sont tirées non seulement de l'obstétrique, mais encore de la chirurgie générale et plus spécialement de la gynécologie, ainsi que de la médecine légale.

III. — Quel procédé employer en pratique journalière ? Les principales méthodes proposées paraissent également précises dans les conditions particulières de la recherche expérimentale. Il ne semble pas qu'il en soit de même en pratique.

Il est actuellement établi que le test *Friedmann-Adèle Brouha*, qui est de choix dans les cas urgents ou très urgents, à cause de sa grande sensibilité et

de sa rapidité d'exécution, est d'une lecture toujours facile et d'une grande fidélité. Il présente, pensons-nous, à tous points de vue, de réels avantages sur les autres procédés. C'est d'ailleurs l'avis de la plupart des auteurs français et étrangers qui ont actuellement recours presque exclusivement à cette méthode.

IV. — Quant à la méthode quantitative, permettant non seulement d'affirmer ou d'infirmer la grossesse, mais introduisant des catégories distinctes dans le diagnostic, elle n'a pas encore franchi les laboratoires de recherches. Les résultats qui ont été publiés nous font cependant espérer que, très prochainement, la clinique s'enrichira de ce précieux moyen de diagnostic.

V. — On connaît mal, à l'heure actuelle, la véritable origine du principe actif (hypophysaire ou placentaire). Seules de nouvelles recherches permettront, dans un avenir plus ou moins éloigné, de déterminer le mécanisme exact de production de l'hormone spécifique.

VI. — En exposant toutes les méthodes spécifiques en détail, nous croyons avoir fait œuvre utile, et nous sommes heureux de pouvoir présenter ce travail à nos jeunes collègues, à la demande desquels nous l'avons entrepris.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
A. BRINDEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AECHHEIM et ZONDEK. — Schwangerschaftsdiagnose ans dem Harn (durch hormonuachwais). *Klin. Woch*, t. I, 1928, p. 8-9.
- L. BROUHA, H. HINGLAIS et S. SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, 1928, p. 1384.
- L. BROUHA et H. SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CI, 1929, p. 368.
- L. BROUHA, H. HINGLAIS, H. SIMONNET. — *IV^e Congrès des obstétriciens et gynécologues de langue française*. Bruxelles, oct. 1929.
- M. KREIS. — *Soc. d'obst. et gynéco. de Strasbourg*, 7 déc. 1929.
- E. J. KRAUS. — Zur technic der A. Z. reaktion. *Klin. Woch* 8, p. 731-732, avril 1929.
- LAFFONT, HOUEL et CHIAPPONI. — Méthode Z. A. appliquée à des souris adultes. *Soc. d'obst. et gyn. d'Alger*, avril 1929.
- FRIEDMANN. — *Am. jour. of phys.*, 1929, p. 617.
- A. PERALTA RAMOS et A. ROTH. — *Rev. Sud-Améri. de méd. et chirur.*, t. I, p. 15-27, 1930.

THALES MARTIN et FABIAO. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 791, 1930 et 107, p. 180, 1931.

H. MARK. — *Am. jour. of obstand gyn.*, n° 30, p. 670, 1930.

REEB. — *Gyn. et obst.* 21, p. 193-203, mars 1930.

J. BLANCO HERRERA. — *Rev. med. Cubana*, 41, p. 708-714, junio 1930.

BOURG. — *Soc. Belge de Biol.*, 29 mars et 28 juin 1930.

— *Arch. Int. de Méd. Exp.* 6, p. 119-130, sep. 1930.

L. BROUHA, H. HINGLAIS, H. SIMONNET. — *Bull. de l'Ac. de Méd. C.* III, p. 150, 1930.

• C. LAURENT. — *Soc. Belge de Biol.*, 29 mars 1930.

A. VON PROBSTNER. — Zur Schwangerschaftsreaktion nach Z. A. Endokrinol 7, p. 161-167, Aug. 1930.

A. BAUER, H. BORRIEU. — *Rev. prat. de Biol. appliquée*, n° 2, p. 33, 1930, et mars 1931.

ZONDECK. — *In Klin. Woch.* nov. 1930, p. 2285 et 119, 6 déc. 1930.

HOFFMAN. — *Bul. annual de la clin. obst. de la rhin-versidad de Chile*, 1930.

A. BRINDEAU, C.-L. BROUHA. — *Ana. de méd. légale*, mai 1930.

BRINDEAU. — *Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris*, 6 janvier 1930.

- R. SUZOR. — *Le Bull. Méd.*, n° 11, p. 173, mars 1931.
- PIECHAUD, P.-L. SERVANTI-BOUC. — *Journ. Méd. de Bordeaux*, 27 mars 1931.
- R. BOUC. — Thèse Bordeaux, 1931.
- A. BROUHA. — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 1066, 1931.
- VII Congrès de Gyn. et Obst., 1931, in *Gyn. et Obst.*, p. 655, 1931.
- *Liège Méd.*, n° 19, 1931.
- PROUST. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirur. de Paris*, p. 1650, 1931.
- CHEVASSU. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirur. de Paris*, p. 1644, 1931.
- TRANCHINA. — *Diag. et tech. de laboratoire*, 2, p. 1020,
- WHITE et SEVERANCE. — *Journ. Med. Assoc.*, t. XCVII, p. 1275, oct. 1931.
- BRINDEAU et HINGLAIS. — VII^e Congrès de Gyn. et Obst., p. 659, 1931.
- MAGATH et RANDAL. — *Journ. Am. Med. Assoc.* p. 1933, 1931.
- BOURG. — *Soc. de Méd. légale de Belgique*, 10 oct. 1931.
- *Soc. clini. des Hôp. de Bruxelles*, 11 juin 1932.
- L. GERNEZ. — *Gaz. des Hôp.* Février 1933, p. 173 et 211.

LEVY SOLAL, DALSACE-JALLEY. — *Ana. de thérap. Biol.*
p. 233.246, 1933.

J. GEMANT. — *La puériculture*, 10 mars 1933.

M. KLEIN, M. ARON. — *Strasbourg Méd.*, 15 mars 1931.

BULLIARD. — *Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris*, 4 janvier
1932.

J. JALLEY. — Thèse Paris, 1933.

W. KING. — *Clin. Jour* (El. S. A.) p. 238-239, may 1932.

SCHAPER. — La réact. biol. de la gross. chez la ju-
ment. *Klin. Woch*, 10 oct. 1931.

BLAND FURS et ROEDER. — *Am. jour. of Obst. and*
Gyn., janv. 1932.

A.-E. LASLO. — Modification of Z. A. test by blood
serum. *Am. jour. of Obst. and Gyn.* p. 889-892,
june 1932.

R. MORICARD. — *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXIII, 1933.

H. PIGEAUD. — *Journ. Méd. de Lyon*, 5 mars 1933.

J. SNOECK. — *Bruxelles Méd.*, p. 1008, juill. 1933.

H. VIGNES et J. LEMANT. — *Progrès Méd.*, n° 53, déc.
1932.

— *Progrès Méd.*, n° 2, janv. 1933.

A. BRINDEAU et H. HINGLAIS. — *Bull. Acad. de Méd.*,
p. 108, 1933.

REIPRICH. — Trente heures réaction. *Klin. Woch.*, n° 37, 1933.

J. SERVANTI et A. BEX. — *In journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 10, avril 1933.

A. WEYMEERSCH, R. BOURG, M. ROCMANS. — *Bruxelles Méd.* n° 20, 21 mars 1933.

WODON. — *Bruxelles Méd.*, 12 févr. 1933.

VIGNES. — *Presse Méd.*, n° 74, sept. 1933.

R. LETULLE. — *Presse Méd.*, 8 juin 1932.

BROUHA, HINGLAIS, SIMONNET. — *Presse Méd.* fév. 1930.

SIEGMUND. — *Wiener Klinische Woch.*, janvier 1933.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE 1. — Hormones génitales et grossesse	13
CHAPITRE 2. — Origine et apparition de l'hormone dans les humeurs (sang et urine)	23
CHAPITRE 3. — Méthode Zondeck et Aschheim..	29
CHAPITRE 4. — Méthode Brouha, Hinglais et Simonnet	37
CHAPITRE 5. — Méthode Probstner et Bourg	47
CHAPITRE 6. — Méthode Friedmann, Adèle Brouha	51
CHAPITRE 7. — Peut-on par les méthodes biologiques faire le diagnostic entre grossesse normale et pathologique ?	63
CHAPITRE 8. — Critique d'ensemble et applications	71
CHAPITRE 9. — Quelques observations personnelles	83
Conclusions	91
Références bibliographiques	93

